

AVSTÄNGD GASVOLYM (VTG) I LUNGORNA VID OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM

av
Per Christensson

Malmö 1984

*Diss. Rindl.
1984*

VOLUME OF TRAPPED GAS (VTG) IN THE LUNGS IN OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Akademisk avhandling

som med vederbörligt tillstånd av Medicinska Fakulteten vid Lunds Universitet för avläggande av medicine doktorsexamen kommer att offentligen försvaras i patologiska institutionens föreläsningssal, Allmänna sjukhuset i Malmö, måndagen den 21 maj 1984 kl 09.15.

av

Per Christensson

Med lic, Ld

Organization LUND UNIVERSITY Departments of Infectious Diseases and Clinical Physiology, General Hospital, Malmö, Sweden.	Document name DOCTORAL DISSERTATION	
Author(s) Per Christensson	Date of issue May 1984	
	CODEN: LUMEDW/(MEIN-1003)/1-73 (1984)	
	Sponsoring organization	
Title and subtitle VOLUME OF TRAPPED GAS (VTG) IN THE LUNGS IN OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE		
Abstract VTG is defined as the volume of trapped air, mobilized by five maximal breaths at the end of a "multiple breath" nitrogen washout to 2% N₂. An increase in VTG is a sensitive sign of bronchospasm. VTG was 73 ± 18 (SD) ml in 70 healthy women and 102 ± 21 ml in 62 healthy men. The error of a single determination was 8 ml. VTG was positively related to total lung capacity (TLC). VTG/TLC% of 1.4 ± 0.31 (SD)% was found in both sexes. VTG/TLC% showed a small increase with age. In asthmatics VTG was more sensitive to early bronchospasm than FEV₁, VC or nitrogen washout. It decreased significantly after bronchospasm. In 20 patients with chronic asthma inhalation of 5 mg salbutamol by a jet-nebulizer did not give significantly larger increase in FEV₁, or decrease in VTG than 0.3 mg inhaled from a metered dose aerosol. The average values, however, improved somewhat more after inhalation from the jet-nebulizer. VTG was significantly increased in smoking men, aged 49-50. Non smoking men, heterozygous for α₁-antitrypsin deficiency (PiMZ), had not significantly increased VTG compared to non smoking controls (PiM) but after bronchodilation by salbutamol there was a significant difference. In the control group VTG decreased after inhalation of salbutamol while it increased significantly in smoking PiMZ-individuals. An increase in VTG after bronchodilation may be a sensitive sign of subclinical emphysema. Changes of VTG after inhalation of a β₂-agonist may give a possibility to differentiate between reversible bronchospasm and chronic obstructive lung disease (emphysema?). As VTG seems to be more sensitive to changes in small airways than conventional lung variables, the test could be used to show changes in small airway function caused by environmental factors.		
Key words Asthma bronchiale, lung function, obstructive lung disease, pulmonary emphysema, salbutamol, small airways, volume of trapped gas.		
Classification system and/or index terms (if any)		
Supplementary bibliographical information Printed by Litos Reprotryck i Malmö AB, 1984		Language Swedish
ISSN and key title		ISBN
Recipient's notes	Number of pages 73	Price
	Security classification	

Distribution by (name and address)

I, the undersigned, being the copyright owner of the abstract of the above-mentioned dissertation, hereby grant to all reference sources permission to publish and disseminate the abstract of the above-mentioned dissertation.

Signature

Per Christensson

Date

1984-03-22

Från Institutionen för Infektionssjukdomar i Malmö och Institutionen för
Klinisk Fysiologi i Malmö, Lunds Universitet, Allmänna sjukhuset, Malmö.

AVSTÄNGD GASVOLYM (VTG) I LUNGORNA VID OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM

av

Per Christensson

Malmö 1984

Printed in Sweden
Litos Reprotryck i Malmö AB
Malmö 1984

Nel mezzo del cammin di nostra vita
mi ritrovai per una selva oscura

Dante Alighieri, (1265-1321):
Commedia, Inferno I: 1-2.

Detta arbete utgör en sammanfattning av följande uppsatser.

- I Volume of trapped gas in lungs of healthy humans.
J. Appl. Physiol. 51 (1):172-175, 1981.
Tillsammans med M. Arborelius Jr och R. Kautto.
 - II Changes in volume of trapped gas in the lungs during provoked asthma followed by beta-2-receptor stimulation.
Respiration 36:19-27, 1978.
Tillsammans med M. Arborelius Jr, K. Bülow och B. Lilja.
 - III Salbutamol inhalation in chronic asthma bronchiale: Dose aerosol vs jet nebulizer.
Chest 79:416-419, 1981.
Tillsammans med M. Arborelius Jr och B. Lilja.
 - IV Changes of volume of trapped gas after bronchodilation in subjects with suspected subclinical emphysema.
Insänt manuskript.
Tillsammans med M. Arborelius Jr och R. Kautto-Wiberg.
- I texten kommer det att hänvisas till dessa uppsatser med ovanstående romerska siffror.

INNEHÅLL

FÖRKORTNINGAR	6
INLEDNING	9
AVSIKT MED FÖRELIGGANDE ARBETE	12
MATERIAL	13
METODER	15
RESULTAT OCH KOMMENTARER	20
Uppsats I	20
Uppsats II	23
Uppsats III	26
Uppsats IV	29
ALLMÄN DISKUSSION	32
SAMMANFATTNING OCH SLUTSATSER	35
ENGELSK SAMMANFATTNING. SUMMARY	37
TACK	38
REFERENSER	39
UPPSATSER I-IV	

FÖRKORTNINGAR

BTPS	Body temperature pressure saturated (kroppstemperatur, omgivande tryck, 100% fuktighetsmättnad)
CC	Closing capacity = CV + RV
CC%	CC i procent av TLC
CV	Closing volume
CV%	CV i procent av VC
FEV	Forcerad expiratorisk volym
FEV ₁	Forcerad expiratorisk volym på 1:a sekunden
FEV%	FEV ₁ i procent av VC
FIV ₁	Forcerad inspiratorisk volym på 1:a sekunden
FN ₂ ER	Slutexpiratoriska N ₂ -koncentrationen vid slutet av återandnings-proceduren vid bestämning av VTG
FRC	Funktionell residualkapacitet
FVC	Forced vital capacity (forcerad vitalkapacitet)
LCI	Lung clearance index (WOV/FRC)
MMEF	Maximala expiratoriska medelflödet mellan 75% och 25% av FEV (= V _{max25-75})
MVV	Maximal volontär ventilation
RV	Residualvolym
SI	Slope index (lutningsindex)
TGV	Thoracic gas volume (totala gasvolymen i thorax)
TLC	Total lung capacity (total lungkapacitet)
VC	Vital capacity (vitalkapacitet)
V _{max25}	Maximala flödet vid 25% av FEV räknat från RV
VTG	Volume of trapped gas (avstängd gasvolym)
WOV	Wash out volume = Utandad gasvolym för att sänka koncentrationen av N ₂ från 80% till 2% i utandningsluften vid O ₂ -andning (N ₂ -utsköljning)
VTG/VC%	VTG i procent av VC
VTG/TLC%	VTG i procent av TLC
V	Gasvolym
$\dot{V}$	Gasvolym/tidsenhet = gasflöde
V _A	Alveolär gasvolym
$\dot{Q}$	Blodvolym/tidsenhet = blodflöde

STATISTISKA FÖRKORTNINGAR

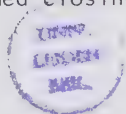
e	Error of a single determination (metodfel)
n	Antal observationer
NS	Icke signifikant skillnad ($p > 0,05$)
p	Probability (sannolikhet)
r	Korrelationskoefficient
SD	Standarddeviation
SE	Standard error
$\bar{x}$	Aritmetiskt medelvärde
*	$p < 0,05$
**	$p < 0,01$
***	$p < 0,001$

INLEDNING

Vid obstruktiva lungsjukdomar är luftvägarna förträngda på en eller flera nivåer, från stora centrala bronker ner till små luftvägar med en diameter som understiger 2 mm. De senare benämns i den engelskspråkiga litteraturen "small airways". Vi kallar dem i fortsättningen små luftvägar. Vanlig spirometri ger ett mått på lungornas funktion vad avser andningsvolym och flöden men kan inte avslöja luftvägssjukdomar förrän vid ganska uttalade förändringar. Vid tidig obstruktiv sjukdom ger spirometri inte heller möjlighet att bedöma, om en förträngning i luftvägarna är lokaliserad mera centralt eller perifert, även om FEV_1 främst representerar funktionen i de stora luftvägarna (37).

De flesta obstruktiva sjukdomarna tycks först drabba de små luftvägarna (28, 21). Det har laborietekniskt varit svårt att mäta abnormiteter på denna nivå, då man inte haft tillgång till tillräckligt känsliga metoder. Man har tidigare mätt förändringar av dynamisk compliance, som minskar vid ökad andningsfrekvens vid obstruktiva lungsjukdomar med ojämn gasdistribution, då olika lungområden vid dessa sjukdomar har olika tidskonstanter (36, 49). Denna metod är dock indirekt och möjligen ej specifik för förändringar i de små luftvägarna.

Flöde-volymkurvor erhållna vid lungfunktionsundersökningar med spirometer eller kroppspletysmografisk teknik har använts för att mäta förändringar i de små luftvägarna. Man har då kunnat konstatera att en nedsättning av det maximala flödet i den senare delen av en maximal (MEFV) eller partiell (PEFV) utandning men även under den mellersta delen av utandningen erhållits vid sjukdomstillstånd förenade med nedsatt vidd i de små luftvägarna. Det har sålunda allmänt ansetts att sänkta värden för V_{max25} (det maximala flödet vid en lungvolym av $RV + 25\%$) eller MMEF (det maximala medelflödet vid lungvolym mellan 25-75% av VC) är tecken på obstruktion främst i de små luftvägarna. Bevisen härför är indirekta och stöder sig delvis på försök med laboriemodeller för expiratoriskt luftflöde och samvariation med andra laboriemetoder som mäter andra fenomen, vilka är uttryck för störning av funktionen i de små luftvägarna, såsom N_2 -utsköljning med closing volume (CV) och frekvensberoende compliance (5 s. 201).



N_2 -utsköljning med "single breath"-metoden har använts för att enkelt påvisa ojäm gasdistribution i lungorna framför allt genom analys av utandningskurvas fas 3. De resultat som erhålls med denna metod, påverkas dock påtagligt av lungvolym, flödes hastighet och kroppsställning och metoden är därför mindre lämplig som kvantitativ undersökningsmetod. Den är inte heller specifik för abnormitet i de små luftvägarna. Emellertid ger fas 4 i utsköljningskurvan för N_2 med "single breath"-metodik, antingen med O_2 eller ^{133}Xe , möjlighet att fastställa den lungvolym vid vilken luftvägar börjar stänga sig basalt i lungorna, closing volume (CV). Detta test har uppfattats vara ett mera direkt mått på funktionen i de små luftvägarna (32) och har ansetts känsligt för bronkialastma (31). CV avspeglar när luftvägarna vid en utandning börjar stängas i de nedre delarna av lungorna, där det transpulmonella trycket är lägst. Denna stängning inträffar emellertid sannolikt inte bara i de små luftvägarna (5 s. 70) och den kan även påvisas i bronker från ovanloberna (30). CV torde vara uttryck för samma fenomen som påverkar flödet vid låga lungvolym vid flöde-volymsmätningar. Stor spridning förekommer vid CV-mätningar och vid många lungsjukdomar, t ex vid lungemfysem, kan man ofta inte göra dem, därför att fas 4 försvinner.

För att studera och mäta ojäm distribution av andningsgas i lungorna används förutom N_2 -utsköljning med "single breath"-teknik med O_2 också en "multiple breath"-metod. Vid detta test mäts N_2 -eliminationen ur lungorna vid vanlig viloandning. Perifert om de stängda luftvägarna kan det under viloandning finnas lungområden med avstängd gas, som skulle kunna påvisas genom återandning med maximalt djupa andetag efter den vanliga N_2 -utsköljningen. Vid denna djupandning ökar det transpulmonella trycket maximalt, så att luftvägarna öppnas och den avstängda lungvolymen, volume of trapped gas (VTG), kan mobiliseras och mätas enligt en idé från Lundins flyg- och navalmedicinska laboratorium i Lund (25). Lichtneckert kunde i några försök med friska individer och patienter med lungemfysem mäta VTG på angivet sätt efter N_2 -utsköljning ner till 1%. Någon klinisk användning har metoden inte haft. Vi har med en modifierad bestämningsmetod efter N_2 -utsköljning ner till 2% studerat VTG hos friska individer och patienter med obstruktiva lungsjukdomar. Jämfört med Lundin-Lichtneckerts metod har vår modifikation följande fördelar:

1. N_2 -utsköljningstiden till 2% är kortare än till 1% och N_2 -mätare är exaktare inom området 2% och uppåt än under 2%.

2. N_2 från dåligt ventilerade lungområden kommer inte att lösas fysikaliskt i blodet i samma utsträckning och sedan vädras ut från de bättre ventilerade områdena.

AVSIKT MED FÖRELIGGANDE ARBETE

Avsikten med föreliggande arbete var att pröva VTG-metodens användbarhet för att påvisa abnormitet i olika kliniska material jämfört med spirometri och N_2 -utsköljning med "single breath" och "multiple breath". För att kunna skilja normalt VTG från abnormt VTG behövdes ett stort normalmaterial, som täcker vanliga åldersgrupper hos vuxna (Uppsats I).

Vi var intresserade av om metoden kan påvisa tidig abnormitet i luftvägarna vid provocerad astma. Abnormitet mätt med VTG med normalt eller obetydligt påverkat FEV_1 kan i så fall vara ett indirekt tecken på att förändringarna ligger distalt om de grova luftvägar som främst påverkar FEV_1 (Uppsats II).

Dessutom ville vi jämföra mätningar av VTG med andra lungfunktionsvariabler för att studera effekten på såväl de små luftvägarna som de centrala luftvägarna av två olika sätt för inhalationsbehandling med en β_2 -stimulerare av kronisk bronkialastma (Uppsats III).

Vidare ville vi mäta VTG hos medelålders män med ökande risk för utveckling av lungemfysem samt studera förändringar av VTG hos dessa efter inhalation av en β_2 -stimulerare (Uppsats IV).

MATERIAL

Alla personer som deltog i de undersökningar detta arbete beskriver, informerades i förväg om innebörden av undersökningarna och deltog i dem helt frivilligt.

Uppsats I

132 friska personer, 70 kvinnor och 62 män, deltog i undersökningen. Åldersmässigt fördelade de sig jämnt, med minst fem personer inom varje fem-årsperiod från 16 till 71 år för båda könen. Den genomsnittliga längden för männen var 178 cm (SD 6,1) och den genomsnittliga vikten 74 kg (SD 7,3), medan motsvarande kroppsparametrar för kvinnorna var 164 cm (SD 6,0) och 61 kg (SD 7,9). Ingen var rökare och alla hade normal spirometri.

Uppsats II

Tolv patienter med anamnes på exogen bronkialastma sedan 1-23 år provocerades med misstänkt allergen. En patient uteslöts, eftersom han inte reagerade. I anslutning till denna undersökning bestämdes även metodfelet för VTG-tekniken på ialles 18 individer, såväl friska som patienter med bronkialastma.

Uppsats III

Från infektionskliniken i Malmö utvaldes bland dess inneliggande och polikliniska patienter 20 personer (12 kvinnor och 8 män) med kronisk bronkialastma att delta i en studie, som avsåg att värdera den bronkdilaterande effekten på de stora och de små luftvägarna av inhalationsbehandling med salbutamol tillfört på två olika inhalationssätt. Patienterna hade inga kvarstående kliniska tecken på infektion i luftvägarna och befann sig i remissionsfas. Medelåldern var 52 år (22-68), medellängden 171 cm (SD 11,8) och vikten 71,1 kg (SD 15,7). De flesta patienterna hade sänkta spirometrivärden. FEV₁ varierade mellan 22 och 107% av beräknat normalvärde.

Alla utom en patient stod på långtidsbehandling med corticosteroidpreparat. Patienternas kontinuerliga basala medicinering hölls oförändrad under studien, fränsett att varken β_2 -stimulerare eller teofyllaminpreparat tillfördes på undersökningsdagarnas morgnar.

Uppsats IV

Försökspersonerna i denna studie utgjordes av fyra grupper 49-50-åriga män, tillsammans 38 stycken slumpvis utvalda från ett hälsoundersökningsprojekt i Malmö. Tio icke-rökare med normal halt av α_1 -antitrypsin (fenotyp PiM) utgjorde en frisk kontrollgrupp (PiMn) med lägst risk för att utveckla lungemfysem (riskgrupp 1). En grupp om nio icke-rökare med partiell α_1 -antitrypsinbrist (PiMZn) ansågs ha en viss ökad risk för att utveckla emfysem (riskgrupp 2). Rökning är en välkänd riskfaktor för emfysemutveckling, varför nio rökande PiM-individer (PiMs) utgjorde en undersökningsgrupp med högre emfysemrisk (riskgrupp 3). Tio män med båda riskfaktorerna för emfysem, rökning och heterozygoti för α_1 -antitrypsinbrist (PiMZs), utgjorde den grupp som hade störst risk för att utveckla subkliniskt emfysem. Ingen hade tidigare utsatts för damm, som kunnat ge bronkit eller pneumoconios. En rökare bland PiM-individerna och två rökare bland PiMZ-individerna uppfyllde kliniska kriterier för kronisk bronkit. En av de nämnda rökande PiMZ-individerna upplevde andfåddhet vid gång på slät mark. Detsamma gjorde en rökare utan anamnestisk bronkit bland PiM-individerna. De övriga som deltog i studien, saknade symtom på kronisk luftvägs-, lung- eller hjärtsjukdom.

Lungfunktionsundersökningar

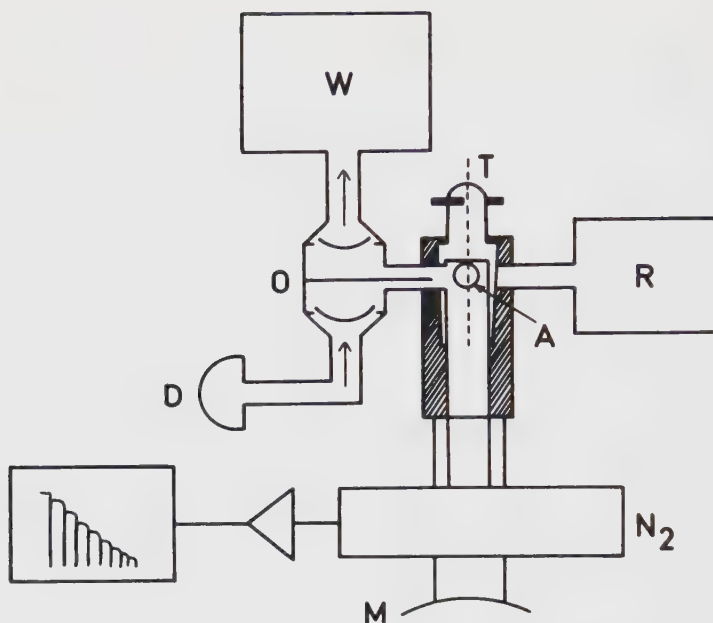
Alla undersökningar utfördes med försökspersonen sittande. Vid N_2 -utsköljning och mätning av VTG förenades försökspersonens luftvägar via ett munstycke med en apparat, vars schematiska uppbyggnad framgår av figur 1. Försökspersonen fick andas fritt och lugnt genom apparaten. En näsklämma omöjliggjorde andning via näsan. Sedan försökspersonen efter några andetag andats ut till FRC-nivå, slogs ventilen T i figur 1 om och försökspersonen började andas O_2 . Koncentrationen av N_2 i utandningsgasen följdes kontinuerligt med en N_2 -mätare (Ohio 700, nitrogen analyzer, Ohio Medical Products, Houston, Tex.). När N_2 -koncentrationen i utandningsgasen vid slutet av en utandning sjunkit till 2%, andades försökspersonen in maximalt och höll andan, medan ventilen T slogs om. Försökspersonen återandades därefter med maximalt djupa andetag i en tom säck, som dessförinnan tvättats ur med O_2 . Under en återandningsperiod med fem djupa andetag steg N_2 -koncentrationen upp till ett platåvärde. N_2 -koncentrationen i gasen i återandningssäcken mättes. Den vid återandningsproceduren mobiliserade N_2 -volymen omräknad till luft definierades som "volume of trapped gas" (VTG) och beräknades enligt följande ekvation

$$VTG = \frac{TLC \times FN_2ER - FRC \times 0.02}{0.80}$$

där TLC är den totala lungkapaciteten och FN_2ER är N_2 -koncentrationen i det sammanhängande systemet av återandningssäck och lungor vid slutet av återandningsperioden (26). Samma N_2 -utsköljning gav underlag för beräkning av FRC, WOV (19, 2) och LCI ($LCI = WOV/FRC$) (6).

CV bestämdes med en N_2 -metod (15) och slope index (SI) beräknades enligt Buist och Ross (10). Closing capacity (CC%) beräknades genom att till CV lägga residualvolymen (RV) erhållen från N_2 -utsköljningen.

Statisk och forcerad vitalkapacitet samt därtill relaterade spirometriska variabler såsom FEV_1 och $\dot{V}_{max25}$ mättes med en vattenspirometer av Bernstein-typ, som ger en rättvisande avbildning av även snabba ut- och inandningsförlopp (AB Kifa, Stockholm). Det maximala flödet vid 25% av VC räknat från RV



Figur 1. Apparat för mätning av funktionell residualkapacitet (FRC) och "volume of trapped gas" (VTG). M, munstycke; N_2 , N_2 -mätare med skrivare; T, tre-vägskran; A, ventil för luftandning; O, ventil för O_2 -andning; W, utsköljningssäck (FRC); R, återandningssäck (VTG); D, demand-ventil för O_2 .

($\dot{V}_{max25}$) beräknades från FEV-kurvan (44), liksom det maximala flödet i mitten av utandningen (MMEF).

Alla värden är angivna i BTPS.

Statistiska metoder

Student's t-test för jämförelse mellan par och grupper användes samt gängse metoder för beräkning av medeltal ($\bar{x}$), standardavvikelse (SD), standard error (SE) och för regressionsanalys (7). Metodfel (e = error of a single determination) för VTG beräknades enligt Dahlberg (14):

$$e = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2n}}$$

där d är skillnaden mellan de två bestämningarna för varje individ. Som patologiska definierades de värden som låg utanför 2 SD från medelvärdet i normalmaterialet åt det patologiska hållet.

För spirometrivärden och N_2 -utsköljning utgjordes referensmaterialet av vid kliniskt fysiologiska laboratoriet insamlade värden från 200 individer och vad gäller CV och CC% normalvärden från Dirksen (15). I uppsats IV uttrycktes värden i procent av beräknade normalvärden för att minska den variation som berodde på olika längd hos försökspersonerna. Dock angavs absolutvärden för $\dot{V}_{max25}$ och MMEF, då inget tillförlitligt referensmaterial fanns att tillgå.

Försökens genomförande

Provokation av bronkialastma (Uppsats II)

Sedan lungfunktionsundersökning utförts, inhalerade försökspersonen från en de Vilbiss 640 nebulisator (de Vilbiss, Somerset, Pa.) 1 ml Cocas lösning (KH_2PO_4 , 3,64 g; $Na_2HPO_4 \times 2H_2O$, 14,3 g; NaCl, 50 g; 0,4% fenollösning, 1000 ml; destillerat vatten ad 10.000 g). Därefter upprepades lungfunktionsundersökningen. Försökspersonen inhalerade sedan ett specifikt allergen (gräspollen, damm eller djurepitel) i Cocas lösning i stigande koncentrationer, tills försökspersonen fick astmatiska andningsbesvär eller ronki kunde auskulteras över lungfälten. Lungfunktionsundersökningen upprepades efter varje inhalationsperiod. Försökspersonerna inhalerade sedan 5 mg salbutamol från en

inhalator med jet-nebulisator (Pari Inhalier Boy, Paul Ritzau, Pari Werk KG, Starnberg, FRG) under 15 minuter, varefter en sista lungfunktionsundersökning genomfördes.

Inhalationsbehandling av patienter med kronisk bronkialastma (Uppsats III)

Patienterna delades slumpmässigt in i två grupper om 10 individer i varje grupp. Efter lungfunktionsundersökning inhalerade försökspersonerna i grupp 1 0,3 mg salbutamol från en dosaerosol (3 puffar om vardera 100 µg), medan försökspersonerna i grupp 2 inhalerade 5 mg salbutamol i 4-5 ml 0,1 %-ig vattenlösning av NaCl från en jet-nebulisator under 10-15 minuter. Ny lungfunktionsundersökning genomfördes efter 5 minuter (utom MVV). En andra undersökningdag utfördes samma undersökningar men med den skillnaden att grupperna bytte inhalationsmetod.

Resultaten från lungfunktionsmätningarna före och efter inhalationsbehandlingen med dosaerosol jämfördes sedan statistiskt med motsvarande resultat från mätningarna före och efter behandlingen med jet-nebulisator. Härigenom minimerades skillnader mellan grupperna och förändringar i sjukdomsbilden relaterade till tiden. Varje patient undersöktes sålunda efter båda behandlingssätten och var därigenom också sin egen kontroll.

Undersökning av PiM/PiMZ-individer (rökare och icke-rökare) (Uppsats IV)

Försökspersonerna undersöktes med ett års mellanrum (undersökning 1 och 2). Vid det andra undersökningstillfället vilade försökspersonerna 5 minuter efter genomförda lungfunktionstest med bestämningar av WOV, VTG, VC och FEV, varefter de inhalerade 0,3 mg salbutamol från en dosaerosol (3 puffar). Efter ytterligare 15 minuter upprepades samma lungfunktionstest (undersökning 3).

Utvärdering av använda metoder

Spirometri med statiska och dynamiska lungvolym, varvid FRC-RV bestämts med N₂-utvädring, har gjorts med likartad metodik vid laboratoriet sedan 1950-

talet (41) och har god reproducerbarhet.

Vid N_2 -utsköljning är det viktigt att eliminera följande felkällor som också kan ha betydelse för efterföljande VTG-bestämning:

1. Tillblandning av luft vid inandning av O_2 och läckage av utandad gasvolym måste undvikas.
2. Fel i FRC-bestämningen kan uppstå, om patienten ansluts till O_2 -andning under pågående andetag eller inte har sjunkit till normal FRC-nivå, sedan han fått munstycket i munnen. Om försökspersonen får andas lugnt en lämplig tidsperiod, sedan han fått munstycket på plats, kan den tränade personalen oftast koppla in honom i rätt andningsfas och andningsläge.

VTG definieras som den under normal andning avstängda luftvolym i lungorna, som kan mobiliseras med fem maximalt djupa andetag vid slutet av en "multiple breath" - N_2 -utsköljning med O_2 ner till 2% N_2 . Denna VTG är besläktad med "thoracic gas volume" (TGV), som bestäms med kroppspletysmografisk metod. TGV innefattar emellertid all komprimerbar gas i thorax och bukhåla. TGV har stort metodfel och har därför begränsat kliniskt värde.

Bestämning av VTG med helium-utsköljningsmetod utgör också ett försök att mäta den avstängda gasvolym som kan mobiliseras till luftvägarna med djupa andetag, d v s i princip samma som VTG med N_2 , men den metoden ger också för stor spridning av mätresultaten för att vara praktiskt användbar (17).

Vid bestämning av VTG med N_2 -metod i detta arbete utfördes de nödvändiga mätningarna vid samma tillfälle, varigenom felkällor beroende på komplicerad teknik eliminerades. Under återandningsperioden under VTG-bestämningen går en del kropps- N_2 ut i andningsgasen, vilket vi definierar som en del av VTG. Vid bestämning av VTG är det ännu viktigare än vid N_2 -utsköljning att andningssystemet är tätt. Skulle läckage uppstå, syns detta emellertid omedelbart på registreringskurvan och bestämningen kan göras om.

Bestämning av VTG med vår metod synes vara kliniskt bäst användbar för att studera lungfunktionsabnormiteter, som är så små att FEV_1 ej påverkas.

VTG hos friska försökspersoner (Uppsats I)

I denna studie bestämdes storleken av VTG i ett normalmaterial av män och kvinnor i olika åldersgrupper och jämfördes med spirometrivariabler och antropometriska data.

VTG hos normala män uppmättes till $102 \text{ ml} \pm 21,2$ (SD) och hos normala kvinnor $73 \text{ ml} \pm 18,6$. Det fanns inte någon korrelation mellan VTG och ålder, kropps-mått eller lungfunktionsvariabler hos männen. Hos kvinnorna fanns däremot en svag korrelation mellan VTG och ålder, vikt och lungfunktionsvariabler som TLC, FRC, RV (som var bäst med $r = 0,60$) och WOV. När värdena för kvinnor och män slogs samman, erhöll vi för hela materialet den högsta korrelationen mellan VTG och TLC ($r = 0,67$), vilket visas grafiskt i figur 1:2.

VTG uttryckt som procent av TLC visade sig vara ganska konstant med samma storlek för båda könen, 1,4%, och hade ungefär samma spridning (män: SD 0,27, kvinnor: SD 0,33). När VTG uttrycktes som procent av TLC, varigenom korrektion för lungornas storlek erhölls, framkom en korrelation till ålder, som visserligen var svag för männen ($r = 0,29$, $p < 0,05$) men starkare för kvinnorna ($r = 0,45$, $p < 0,001$). Grafiskt återges denna för det sammanslagna materialet i figur 1:3 tillsammans med motsvarande uppgifter för barn från Svenonius material (43). För barn minskade VTG/TLC% med stigande ålder upp till 16 år, varefter det ökade. VTG/TLC% tycks sålunda förhålla sig till ålder på samma sätt som CV (29).

Metodfelet för VTG uppgick till 8 ml eller uttryckt som VTG/TLC% 0,13%.

VTG i lungorna representerar de alveoler som inte har öppen förbindelse med bronkträdet under normal andning eller har låg ventilation/volym-kvot och i regel också låg ventilation/perfusion-kvot. En del av VTG kan bero på långsamt ventilerade områden inom lungbaserna och sålunda ha samma orsak som CV (34). Eftersom VTG går att påvisa även hos unga individer och inte ökar så påtagligt med åldern som CV gör, är det sannolikt inte bara oventilerade eller långsamt ventilerade områden i de basala delarna av lungorna utan även inom

andra lungområden, som utgör VTG.

Vid bestämning av VTG mäter vi den volym som frigörs, genom att det transpulmonella trycket ökas maximalt vid djupa andetag till TLC och öppnar stängda luftvägar. Det är möjligt eller troligt att det finns lungområden, vars luftvägar inte öppnas under dessa förhållanden och vars kollateralventilation är alltför låg, för att N_2 skall frigöras under fem andetag. Förlängd återandningsperiod ökar emellertid inte VTG påtagligt. Under de angivna förhållandena kan VTG undervärderas. Å andra sidan övervärderas VTG enligt vår formel något, genom att lungområden med låg ventilation/perfusion-kvot har högre N_2 -kvot än 0,8 (48). Viss undervärdering av VTG kan ske, genom att N_2 transporterats bort med blodet från oventilerade men perfunderade lungområden eller genom kollateralventilation.

En viss del av uppmätt VTG utgörs av kropps- N_2 som frigörs under återandningsproceduren med O_2 för VTG-bestämning. Beräknar man denna N_2 -mängd enligt Lundin (27) och räknar om den till luft, skulle cirka 25 ml av uppmätt VTG utgöras av frigjort kropps- N_2 hos en vuxen man. Sannolikt är frigjort kropps- N_2 proportionellt till kroppsstorleken och bör rimligen utgöra ungefär 25% av VTG hos normala individer. Eftersom man inte helt kan skilja kropps- N_2 från lung- N_2 (27), har vi valt att inte korrigera VTG härför utan accepterat det som en del av uppmätt VTG. Vid sjukdom med ökad VTG kommer kropps- N_2 att ha relativt mindre betydelse.

VTG i föreliggande studie ökade inte med stigande ålder såsom i Lichtneckerts studie (25), vilket kan bero på att rökare ingick i hans material. Som visas i uppsats IV har manliga rökare i 50-årsåldern förhöjt VTG jämfört med dem som inte röker.

För att upptäcka abnormitet av klinisk betydelse med hjälp av VTG-bestämning enligt angiven metodik bör man betrakta 110 ml för kvinnor och 145 ml för män ($\bar{x} + 2SD$) som övre normalvärdesgräns. Det är dock möjligt att korrektion bör göras för åldern hos personer över 50 år. Som kliniskt test torde VTG/TLC% vara tillräckligt känsligt och specifikt med ett normalvärdesområde på $1,4\% \pm 0,6$ (2SD) för både män och kvinnor från 20 års ålder. Om hänsyn tas till förändring med tilltagande ålder bör VTG/TLC% som överstiger 2,3%, betecknas som abnormt även i åldersgruppen 70 år.

VTG/VC% (normalområde för män $1,9\% \pm 0,8$ och för kvinnor $2,0\% \pm 1,2$) är ett känsligare mått för att upptäcka sjukdom förenad med sänkt vitalkapacitet, men det är mera korrekt att använda sig av VTG/TLC%, eftersom TLC varierar mindre vid sjukdomar som ger ökning av VTG.

Förändringar av VTG vid provokation av astma och efterföljd av stimulering av β_2 -receptorer (Uppsats II)

I detta arbete mättes VTG hos patienter med bronkialastma före och efter provokation av bronkospasm samt efter inhalation av salbutamol.

Sju av de elva patienterna hade patologiskt förhöjd VTG redan före provokationstestet och samtliga reagerade med en påtaglig ökning av VTG vid astmaprovokationen. En individ visade ospecifik reaktion för Cocas lösning med bronkospasm, ökning av VTG och sänkning av FEV_1 , medan alla övriga reagerade på detta sätt först efter exposition för specifikt allergen (gräspollen, djurepitel eller dammextrakt).

VTG steg från 185 ml som medelvärde för hela materialet till 342 ml ($p < 0,001$) medan FEV_1 minskade från 3,80 l till 3,27 l ($p < 0,01$). Tre individer sjönk dock inte i FEV_1 . - VC, WOV och CV% visade också signifikant förändrade medelvärden efter astmaprovokationen, fastän fyra individer inte sjönk i VC, två inte steg i WOV och två inte steg i CV% (den enes CV-kurva var ej bedömbär).

Efter inhalation av salbutamol sjönk VTG till genomsnittligt 166 ml, dvs numeriskt lägre än utgångsvärdet. Skillnaden var dock ej signifikant på grund av stor spridning. Av övriga funktionsvariabler var det endast FEV_1 och CV% som signifikant förbättrades jämfört med utgångsvärdena. Jämfört med värdena under astmaprovokationen förbättrades samtliga lungfunktionsvariabler utom TLC, FRC och RV (tabell II-III).

Det är värt att notera att flertalet av patienterna visade en påtaglig ökning av VTG redan innan de reagerade med subjektiva besvär.

Utseendet med starkt uppåt lutande alveolarplataer vid VTG-registrering har visat sig vara typiskt för bronkialastma, både när den uppträder efter provokation med allergen och efter ospecifik retning (patient 1), se fig. II:2 (45).

CV har angivits som ett känsligt prov för påvisande av bronkospasm (31). Nio individer hade en patologisk förhöjning av CV% före astmaprovokationen, medan SI var patologiskt hos endast tre. Fyra individer hade patologiska värden för

LCI eller WOV. Endast en patient hade patologiskt sänkt FEV_1 .

Hos samtliga patienter steg VTG vid astmaprovokationen och sjönk efter inhalationen av salbutamol. Nio ökade i CV% vid provokationen. Ökningen av CV% var signifikant ($p < 0,01$) för gruppen i sin helhet liksom minskningen efter salbutamol ($p < 0,001$). CV% föreföll således påvisa förändringar vid astma och bronkdilatation bättre än som tidigare uppgivits (16), vilket delvis kan förklaras av försöksbetingelserna.

FEV_1 minskade vid astmaprovokationen hos åtta patienter och ökade efter salbutamolinhalationen hos alla elva (se tabell II-II). På likartat sätt minskade VC vid astmaprovokationen hos sex patienter och återvände till utgångsvärdet eller förbättrades ytterligare efter inhalation av salbutamol hos åtta. För gruppen som helhet var sänkningen av VC vid astmaprovokationen signifikant ($p < 0,05$), medan medelvärdet efter salbutamolinhalationen inte skilde sig signifikant från utgångsvärdet. Den signifikanta ökningen av FEV_1 efter salbutamolinhalationen berodde sannolikt främst på dilatation av de större luftvägarna. Att CV% sjönk påtagligt ($p < 0,05$), togs som tecken på att även de små luftvägarna dilaterades.

WOV har uppfattats vara ett känsligt test vid bronkialastma (13) men befanns i denna undersökning inte vara överlägset CV% och sämre än VTG.

VTG, spiometriska test och CV reagerade olika hos olika patienter. Detta berodde sannolikt på varierande grad av bronkospasm i de stora och små luftvägarna hos de enskilda patienterna, något som skulle kunna ge olika manifestationer av sjukdomen.

Vid bronkospasm, då en del små luftvägar stängs, skapas förutsättningar för "air trapping". Den gas som därvid blir avstängd från förbindelse med bronkträdet, kan i allmänhet helt eller delvis mobiliseras och mätas med VTG-testet. VTG-testet synes ha påtagliga fördelar framför gängse undersökningsmetoder för att påvisa obstruktion i de små luftvägarna. Testet fordrar inte heller någon forcerad utandning, som i sig kan utlösa bronkospasm (20).

VTG synes vara känsligare och mera specifikt än FEV_1 . Bronkialastma kan sålunda upptäckas tidigare och säkrare med bestämning av VTG. Härigenom kan också

provokationstest med misstänkta allergen avbrytas tidigare med mindre risk för att allvarliga astmatillstånd uppstår.

Salbutamolinhalaation vid kronisk bronkialastma. Jämförelse mellan en dos-aerosol och en jet-nebulisator (Uppsats III)

Det är allmänt känt att inhalation av β_2 -stimulerare dilaterar bronkerna hos astmatiker (1, 11, 12, 18, 40, 47). Det har dock inte stått klart om inhalationsbehandling med en jet-nebulisator ger bättre effekt än inhalation med en dosaerosol.

I detta arbete jämförde vi den effekt som erhöles på de små och stora luftvägarna av inhalation av 5 mg salbutamol från en jet-nebulisator med inhalation av 0,3 mg från en dosaerosol. Som tidigare beskrivits utfördes dessa undersökningar i form av cross-over.

Det förelåg inte någon signifikant skillnad mellan utgångsvärdena för de använda lungfunktionstesten före inhalation från dosaerosol och jet-nebulisator. Endast tre av de 20 patienterna hade en skillnad i FEV_1 överstigande 15%.

Efter inhalation av salbutamol från en dosaerosol förbättrades lungfunktionen signifikant mätt med VTG, VC, MVV, FEV_1 , $FEV\%$, FIV_1 , WOV ($p < 0,001$), LCI ($p < 0,01$) och SI ($p < 0,05$). TLC, FRC eller RV förändrades inte signifikant.

Inhalation av salbutamol från jet-nebulisatorn gav också en signifikant förbättring av VTG ($p < 0,01$), VC, MVV, FEV_1 , $FEV\%$, FIV_1 , WOV ($p < 0,001$), LCI ($p < 0,01$) och SI ($p < 0,05$). FRC och RV minskade signifikant ($p < 0,01$ respektive $p < 0,05$), medan TLC inte ändrades signifikant. Förändringar av några variabler i båda grupperna visas i figur III:1.

Ingen av de båda metoderna för inhalationsbehandling med salbutamol visade sig vara den andra signifikant överlägsen, även om det fanns en tendens till något större numerisk förbättring av de flesta lungfunktionsvariablerna efter salbutamolinhalaationen från jet-nebulisatorn, vilket kan ha betydelse för den enskilde patienten.

Det har sagts att jämförelser mellan bronkdilaterande medel endast bör göras på patienter vilkas basala lungfunktion är stabil, med FEV_1 under 71% av beräknat normalvärde, och som ökar i FEV_1 med minst 20% efter administrering av en effektiv bronkdilaterare (39). För att undersöka riktigheten av detta valde

vi ut sju personer, som uppfyllde dessa kriterier. De numeriska förändringarna var då visserligen större men inte så mycket att resultatet av jämförelsen mellan grupperna påverkades (tabell III:3).

Oberoende av selektionskriterierna förbättrades samtliga patienter subjektivt efter salbutamolinalation med båda behandlingsmetoderna. FEV_1 steg i båda grupperna ($p < 0,001$), något som tyder på dilatation framför allt av de stora luftvägarna. VC steg på motsvarande sätt i båda grupperna, dock inte i högre grad än FEV_1 . Om en ökning av VC skulle vara tecken på dilatation av de små luftvägarna (23), var denna i så fall inte mer påtaglig än den av de stora.

VTG - som vi uppfattar som känsligt för förändringar inom de små luftvägarna (uppsats I, 45) - visade en signifikant förbättring ($p < 0,01$), dvs en sänkning, efter båda inhalationssätten. Någon signifikant skillnad i VTG-sänkningen mellan de båda grupperna fanns inte, vilket talar för att det inte inträffade någon specifik dilatation av de små luftvägarna efter inhalation av salbutamol från jet-nebulisatorn.

Även om resultaten av VTG-mätningarna var entydiga vad gäller gruppanalysen, fanns det en stor individuell skillnad mellan olika patienter. VTG ökade sålunda hos fem patienter efter inhalation från dosaerosol och hos fyra efter inhalation från jet-nebulisatorn. Två av dessa var samma individer. Detta står i klar kontrast till den enhetliga sänkning av VTG som uppträdde vid bronkdilatation hos patienter med lindrigare form av bronkialastma och akut utlöst bronkospasm (uppsats II). Någon god korrelation mellan förändringarna av VTG och FEV_1 ($r = 0,26$, $p = 0,1$) eller VC ($r = 0,44$, $p = 0,01$) fanns inte heller.

Det är troligt att endast en del av "trapped gas" kan frigöras med maximalt djupa andetag hos patienter, hos vilka kronisk bronkospasm, slemhinnesvullnad och slemsekretion bidrar till bronkobstruktion, något som sannolikt var fallet i det aktuella patientmaterialet. Flera patienter hade lungemfysem och flera var rökare. Senare studier har visat att VTG vanligen ökar hos rökare med känt eller misstänkt emfysem efter inhalation av salbutamol (uppsats IV).

Gasfördelningen i lungorna mätt med WOV och LCI var mycket ojämn hos de flesta patienterna. Den förbättrades signifikant vid båda behandlingsmetoderna, utan någon signifikant skillnad mellan dem.

För patienterna i detta material kunde det inte påvisas någon statistiskt säker fördel av salbutamolinhala-tion från en jet-nebulisator jämfört med inhalationen från en dosaerosol, även om de numeriska värdena för de flesta lungfunktionsvariablerna förbättrades mer med den förra metoden. Detta är överraskande, om man betänker att salbutamoldosen var mer än tio gånger större vid inhalationen från jet-nebulisatorn. Den högre plasmakoncentrationen, man erhåller vid behandling med en jet-nebulisator (38), gav således inte något statistiskt bättre behandlingsresultat. Man erhö-ll dock cirka 50% större ökning av FEV₁ efter behandlingen med jet-nebulisatorn och det kan inte utslutas att denna ökning, om än ej statistiskt signifikant, kan ha klinisk betydelse. Resultaten i denna undersökning är annars samstämmiga med en studie av Taylor et al (46), som undersökt effekten av isoproterenol med motsvarande inhalationsmetoder hos barn med bronkialastma.

Vi mätte emellertid endast den omedelbara effekten inom fem minuter av salbutamol för respektive inhalationsmetod, varför vi inte kan uttala oss om huruvida bronkdilatationen efter inhalation från jet-nebulisatorn kvarstod längre än efter inhalation från dosaerosolen. Om det fanns en tidsberoende skillnad i graden av bronkdilatation mellan de båda inhalationsgrupperna i denna studie, skulle det ha blivit till fördel för den jet-nebulisatorbehandlade gruppen, eftersom lungfunktionstesten i denna grupp utfördes fem minuter efter 10-15 minuters inhalation, medan undersökningarna i dosaerosolgruppen utfördes fem minuter efter tre puffar under 1-2 minuter.

Eftersom inhalation från en dosaerosol är ett enklare och snabbare administrations-sätt än inhalation från en jet-nebulisator, torde behandling med dosaerosol vara att föredraga för de flesta astmapatienter med akut bronkospasm. Svårigheter för barn, åldringar och patienter med svår dyspné och påverkat allmäntillstånd att koordinera puffen från en dosaerosol med inandningen kan emellertid omöjliggöra användandet av en dosaerosol. I dessa situationer är inhalationsbehandling med en jet-nebulisator indicerad.

VTG hos heterozygoter för α_1 -antitrypsinbrist, rökare och icke-rökare (Uppsats IV)

Rökare bland kliniskt friska personer med heterozygoti för α_1 -antitrypsinbrist (PiMZ) har i en tidigare studie (22) visat tecken på lungemfysem genom nedsatt maximalt transpulmonellt tryck. I denna studie sökte vi klarlägga om det förelåg skillnader i VTG mellan friska medelålders män med normal halt av α_1 -antitrypsin i blodet (PiM) och motsvarande män med heterozygoti för α_1 -antitrypsinbrist (PiMZ). Vi ville även undersöka, om det förelåg skillnader i VTG mellan rökare och icke-rökare i de båda genetiska grupperna. Framför allt var vi intresserade av om tobaksrökning skulle vara skadligare för heterozygoter, vilket skulle kunna visa sig i en större förändring av VTG. Vi ville också se efter hur inhalation av salbutamol påverkade VTG hos de fyra olika grupperna av försökspersoner.

Det fanns inte någon signifikant skillnad i resultaten av spirometri-, N_2 -utsköljning- eller VTG-undersökningarna mellan det första undersökningstillfället (undersökning 1) och det andra ett år senare (undersökning 2), även om FEV_1 minskat något och VTG ökat något under det mellanliggande året. I tabell IV:1 anges därför inte resultaten från undersökning 1 utom för CC%.

Reproducerbarheten (e) för VTG med ett tidsintervall på ett år var sålunda god. För icke-rökande PiM-individer var den 20 ml och för de icke-rökande PiMZ-individerna 22 ml, medan den för rökarna var 30 respektive 39 ml.

Det fanns inte någon lungfunktionsvariabel som visade någon signifikant skillnad mellan PiM- och PiMZ-individerna. Däremot visade flera lungfunktionsvariabler en signifikant skillnad mellan rökare och icke-rökare. CC% (från undersökning 1), WOV och VTG samt $\dot{V}_{max25}$ och MMEF, visade de påtagligaste skillnaderna mellan rökare och icke-rökare.

Efter salbutamolinhalation (undersökning 3) sjönk VTG numeriskt endast i kontrollgruppen, men denna sänkning var ej signifikant. I övriga grupper ökade VTG alltmåra för icke-rökande PiMZ-individer över rökande PiM-individer till rökande PiMZ-individer. I den senare gruppen var ökningen signifikant ($p < 0,05$), se figur IV:1.

Efter inhalation av salbutamol blev skillnaden i VTG mellan de genetiska grupperna PiM och PiMZ signifikant ($p < 0,05$). VTG efter salbutamolinhalation var det enda test som påvisade signifikant nedsatt lungfunktion hos icke-rökande PiMZ-individer.

FEV₁, V_{max25} och MMEF ökade efter salbutamolinhalationen i samtliga grupper. FEV% ökade något efter salbutamolinhalationen och skillnaden mellan rökande och icke-rökande PiMZ-individer blev statistiskt signifikant ($p < 0,05$).

Tidigare författare har funnit skillnader i lungmekanik (35) eller i RV/TLC och CC (22) mellan PiM - PiMZ-individer. I denna studie iaktogs emellertid inte några sådana skillnader. Som redan nämnts var emellertid VTG signifikant ökad hos icke-rökande PiMZ-individer efter salbutamolinhalation jämfört med icke-rökande PiM-individer. Detta stöder uppfattningen att PiMZ-anomalin försämrar lungfunktionen i den här aktuella åldersgruppen. Denna påverkan är dock ganska liten jämfört med den som förorsakas av rökning, vilket framgår av tabell IV:2. Att det finns skillnader mellan olika studier vad gäller sensitivitet av olika variabler är inte förvånande, då stora skillnader mellan individerna i de olika materialen torde föreligga.

Efter salbutamolinhalationen ökade VTG alltså i alla grupperna utom i kontrollgruppen, medan förhöjt VTG normalt sjunker hos patienter med bronkialastma (uppsats II). Det förefaller sålunda vara andra mekanismer bakom VTG-förhöjningen hos rökare och PiMZ-individer än hos astmapatienter med akut bronkospasm. Ökning av VTG hos astmatiker efter salbutamolinhalation har tidigare endast setts hos en del patienter med kronisk bronkialastma i kombination med kronisk bronkit och lungemfysem (uppsats III). Vid förhöjd och kanske även vid normal bronktonus hos individer med lägre än normalt återfjädringstryck kan detta även vid maximal inandning vara för lågt för att frigöra avstängd gas. Bronkdilatation kan göra det möjligt att frigöra gas till VTG, även om den i och för sig kan leda till en sänkning i transpulmonellt tryck (33) - troligen som en följd av att större lungområden ventileras. Det måste påpekas att VTG enligt här använd definition endast är den del av den avstängda lungvolymen som kan frigöras vid återandning med maximala andetag och att den verkliga avstängda lungvolymen vid t ex emfysem kan vara större. Bronkobstruktion som beror på intraluminalt slem i luftvägarna hos patienter med cystisk fibros, ger också ökning av VTG (42), dock utan förändring efter bronkdilatation. Rökare

med kronisk bronkit har visserligen slem i luftvägarna men dessutom framför allt lungemfysem (3). Därför är lungemfysem i tidigt stadium den rimligaste förklaringen till ökningen av VTG efter bronkdilatation i föreliggande studie.

Det har av Buist (9) framförts som angeläget att identifiera rökare med tidiga och förhoppningsvis fortfarande reversibla lungförändringar. I sitt arbete fann hon N_2 -utsköljning med "single breath" vara det känsligaste testet för att konstatera nedsatt lungfunktion hos rökare (47%). I föreliggande studie var både CC% och VTG patologiskt hos 57% av rökarna.

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att bestämning av VTG i kombination med bronkdilatation gör det möjligt att utskilja patienter med kronisk bronkit och lungemfysem från patienter med ren bronkialastma, även om båda grupperna har förhöjt VTG före bronkdilatation.

VTG definieras i detta arbete som den under normal andning avstängda luftvolym i lungorna som frigörs genom fem maximalt djupa andetag efter N_2 -utsköljning med O_2 ned till 2% N_2 i slutet på utandningen. Bestämning av VTG på detta sätt har tidigare ej utförts på kliniska material.

Det är alltid svårt att bestämma den nivå i luftvägarna vid vilken sjukliga förändringar föreligger. Det förefaller dock sannolikt att en luftväg med liten diameter stänger sig tidigare än en luftväg med större diameter vid en viss grad av bronkospasm. Detta skulle i så fall stämma med att både CV, som ansetts påvisa förändringar specifikt i de små luftvägarna (32), och VTG var de båda variabler som var mest känsliga vid provocerad bronkospasm (uppsats II). Det synes därför rimligt att förmoda att även VTG-metoden främst mäter abnormiteter i de små luftvägarna. Hypotetiskt bör VTG öka med tilltagande bronkospasm, tills man når den punkt, då maximalt transpulmonellt tryck inte längre förmår öppna de stängda luftvägarna.

För enskilda individer har VTG visat sig vara ett påfallande konstant fenomen och metodfelet har vid VTG-bestämning enligt vår metod med korta tidsintervall visat sig uppgå till endast 8 ml (uppsats I). Variationen över ett år är större men fortfarande rimlig och uppgår hos normala medelålders män till 20 ml (uppsats IV). I praktiskt kliniskt arbete kan man använda en övre normalvärdesgräns för VTG på 110 ml för kvinnor och 145 ml för män ($\bar{x} + 2SD$) och därvid erhålla tillräcklig känslighet för att upptäcka små förändringar utan att specificiteten blir för låg.

Storleken av VTG hos friska personer är korrelerad till lungstorleken och utgör i medeltal 1,4% av TLC. Det är intressant att enligt tidigare beräkningar av Lenfant (24) utgör blodflödet genom ventilatoriskt avstängda lungvolymen i genomsnitt 1,7% av den totala hjärtminutvolymen, vilket med hänsyn till skillnaderna i undersökningsmetodik överensstämmer väl med medelvärdet för VTG/TLC%. VTG ökar något med stigande ålder både hos kvinnor och män (uppsats I). Ökningen är dock så obetydlig att korrektion för åldern blir nödvändig först för individer äldre än 50 år (2,3% vid 70 år, se figur 1:3). I övrigt innebär värden av VTG överstigande 2% av TLC ($\bar{x} + 2SD$) tecken på patologiskt förändrad lungfunktion.

En del av VTG kan vara uttryck för samma fenomen som ligger bakom CV, dvs luftvägsavstängning basalt i lungorna. Korrelationen mellan förändringar i CV och VTG vid provocerad bronkospasm (uppsats II) är emellertid dålig ($r = 0,05$). Sannolikt finns den luftvägsavstängning som ger upphov till VTG, diffust i hela lungorna. Dessutom utgör kropps- N_2 en bestämd del av VTG - hos normala personer cirka 25% - men denna andel ökar ej vid lungsjukdom.

Man kan bestämma en "sann" avstängd gasvolym genom att mäta skillnaden mellan FRC mätt med kroppspletysmograf och N_2 -utsköljning (4). Kroppspletysmografisk bestämning av FRC har emellertid ett stort metodfel och kan ge för höga värden, då den även innefattar intraabdominell gas och påverkas av ojämn gasdistribution (8). FRC-bestämning med kroppspletysmograf ter sig därför alltför grov för att användas i detta sammanhang.

Vid bronkospasm stängs de små luftvägarna av med "air trapping" som följd. VTG-bestämning av den mobiliserbara delen av denna avstängda gas har visat sig vara ett känsligt test för att påvisa bronkospasm (uppsats II). Med all sannolikhet är det förträngningar inom de små luftvägarna som utgör det tidigare fenomenet vid bronkialastma och som VTG-metoden är särskilt lämpad att påvisa. Bestämning av VTG medför fördelar jämfört med andra undersökningsmetoder. Vid bestämning av VTG behöver inte som vid FEV någon forcerad utandning göras, vilken i sig kan utlösa bronkospasm. VTG är en känsligare och mera specifik metod än FEV-undersökning för att påvisa bronkospasm. Bronkialastma kan därigenom diagnosticeras tidigare och säkrare. Provokationsförsök med misstänkta allergen eller skospecifika retmedel kan avbrytas tidigare än med FEV-test, med mindre risk för att utlösa plågsamma och allvarliga astmatillstånd. Reversibilitet av bronkospasm efter behandling med bronkdilaterande farmaka, exempelvis β_2 -stimulerare, kan likaså påvisas säkrare och med större känslighet med VTG-metoden.

En förutsättning för att förändringar med VTG ska kunna påvisas är emellertid att djupa andetag förmår mobilisera den avstängda gasen. Tilltagande bronkospasm eller strukturella förändringar i de små luftvägarnas väggar och i lungparenkymet kan försvåra en sådan mobilisering. Sålunda kan man vid kronisk bronkialastma kombinerad med kronisk bronkit och lungemfysem sannolikt bara mäta en del av den avstängda gasen som VTG. Det är dock möjligt att bronkdilatation hos vissa av dessa patienter gör att mer gas kan frigöras, så att

det mätbara VTG ökar.

Den jämförelse mellan lungfunktionsförändringarna efter två olika doser och inhalationssätt av salbutamol som framlades i uppsats III, visade en signifikant förbättring av VTG, WOV och spirometrivariabler med båda behandlingsätten. Medelvärdena visade en något större numerisk förbättring efter inhalation av den högre salbutamoldosen (5 mg) från jet-nebulisatorn jämfört med den låga dosen från dosaerosolen (0,3 mg), dock utan någon statistiskt signifikant skillnad. Hos dessa patienter med svårbehandlad kronisk bronkialastma sågs en stor individuell variation av VTG-reaktionen efter bronkdilaterande behandling. Detta kontrasterar mot de konstanta och distinkta förändringar som iakttagits efter salbutamolinhalation hos astmapatienter med akut provocerad bronkospasm.

VTG var det enda test som visade någon signifikant förändring av lungfunktionen hos medelålders män med heterozygoti för α_1 -antitrypsinbrist i uppsats IV, och det först efter inhalation av salbutamol ($p < 0,05$). Fyndet skulle kunna tyda på subkliniskt emfysem i gruppen. Oavsett om α_1 -antitrypsinhalten var sänkt eller inte, fanns de största skillnaderna i lungfunktionen mellan rökare och icke-rökare. Rökning försämrade sålunda lungfunktionen mer än som kunde associeras med heterozygoti för α_1 -antitrypsinbrist, mätt både med VTG, CC%, Vmax25 och MMEF.

Genom att mäta VTG före och efter inhalation av salbutamol som bronkdilaterande β_2 -stimulerare påvisade vi differentialdiagnostiskt viktiga skillnader mellan olika typer av obstruktiva lungsjukdomar, som i sig är förenade med förhöjt VTG. Patienter med tidig och okomplicerad bronkialastma sjunker i VTG efter bronkdilatation, medan patienter med begynnande och tilltagande emfysem har tendens till att stiga. Rökare visar en påtaglig tendens att stiga i VTG efter bronkdilatation även i tidigt stadium av den lungfunktionspåverkan, som främst tycks drabba de små luftvägarna. Man kan sålunda konstatera att inhalation av β_2 -stimulerare åstadkommer olika effekter i de små luftvägarna mätt med VTG hos olika patientkategorier med differentialdiagnostiska skillnader mellan tidig okomplicerad astma, tidigt (subkliniskt) lungemfysem, rökningsinducerad diskret lungfunktionspåverkan och kronisk bronkit med mera avancerat emfysem. För att mäta lungfunktionsförändringar som först drabbar de små luftvägarna, är VTG sannolikt en bra metod. VTG skulle därför kunna vara användbart i populationsstudier vid undersökning av olika luftföroreningars påverkan av lungornas funktion.

SAMMANFATTNING OCH SLUTSATSER

VTG utgörs av den under normal andning avstängda luftvolym i lungorna som kan mobiliseras med fem maximalt djupa andetag efter N_2 -utsköljning med O_2 ned till 2% N_2 i slutet på utandningen. VTG återspeglar troligen funktionen i de små luftvägarna.

I ett normalmaterial befanns VTG vara $73 \text{ ml} \pm 18,6$ (SD) för kvinnor och $102 \text{ ml} \pm 21,2$ för män. Metodfelet var 8 ml. VTG var positivt korrelerat till TLC ($r = 0,67$, $p < 0,01$). VTG/TLC% utgjorde 1,4% i medeltal för båda könen och ökade något med ålder ($r = 0,45$, $p < 0,01$).

Vid provokation av bronkospasm hos en grupp astmapatienter steg VTG hos samtliga. VTG var känsligare än övriga lungfunktionsvariabler. Vid efterföljande bronkdilatation med inhalation av en β_2 -stimulerare, salbutamol, sjönk VTG hos samtliga patienter, så att majoriteten föll inom normalområdet.

I en jämförande klinisk undersökning av en grupp patienter med kronisk bronkialastma visade VTG-mätningar inte någon statistiskt säkerställd ytterligare bronkdilatatorisk förbättring efter inhalation av en högre dos salbutamol (5 mg) från en jet-nebulisator än efter inhalation av en lägre dos (0,3 mg) från en dosaerosol. Hos 30% av dessa patienter med kronisk sjukdom och eventuella inslag av emfysem ökade VTG efter bronkdilatation.

Medelålders rökare visade sig ha förhöjda värden av VTG, medan personer med heterozygoti för α_1 -antitrypsinbrist (PiMZ) utan rökanamnes inte hade någon säker förhöjning jämfört med en icke-rökande normalgrupp. Dock framkom en statistiskt signifikant skillnad i VTG ($p < 0,05$) mellan icke-rökande PiMZ-individer och normala efter inhalation av en β_2 -stimulerare, salbutamol. Hos normala individer sjönk VTG något efter inhalation av salbutamol, medan det steg något hos icke-rökande PiMZ-individer, mera hos rökare utan sänkt α_1 -antitrypsinhalt och det steg signifikant hos rökande PiMZ-individer ($p < 0,05$).

Det är möjligt att med VTG i kombination med inhalation av en β_2 -stimulerare differentialdiagnostisera mellan reversibel bronkospasm och kronisk obstruktiv lungsjukdom (misstänkt emfysem).

Eftersom VTG tycks vara mera känsligt för förändringar i de små luftvägarna än tidigare använda funktionsvariabler, skulle det kunna användas för att påvisa förändringar av funktionen i de små luftvägarna vid luftmiljöbetingad påverkan.

Slutsatser

1. VTG är ett mätbart fenomen hos både normala människor och patienter med lungsjukdom.
2. VTG är förhöjt hos patienter med obstruktiv lungsjukdom.
3. VTG är ett känsligt test för påvisande av bronkospasm.
4. VTG sjunker hos astmapatienter med aktuell bronkospasm efter bronkdilaterande behandling.
5. I ett kliniskt material bestående av patienter med kronisk bronkialastma medförde inhalation av 5 mg salbutamol från jet-nebulisator inte någon signifikant större förbättring än inhalation av 0,3 mg från dosaerosol, vare sig inom de små luftvägarna, mätt med VTG, eller de centrala luftvägarna.
6. Förhöjning av VTG fanns hos medelålders rökare.
7. Förhöjning av VTG efter inhalation av β_2 -stimulerare kan ses som ett tecken på lungemfysem eller andra strukturella förändringar i lungorna, exempelvis i samband med tobaksrökning.

SUMMARY

Volume of trapped gas (VTG) in the lungs in obstructive lung disease

VTG is defined as the volume of trapped air, mobilized by five maximal breaths at the end of a "multiple breath" nitrogen washout to 2% N₂. An increase in VTG is a sensitive sign of bronchospasm.

VTG was 73 ± 18 (SD) ml in 70 healthy women and 102 ± 21 ml in 62 healthy men. The error of a single determination was 8 ml. VTG was positively related to total lung capacity (TLC). VTG/TLC% of 1.4 ± 0.31 (SD)% was found in both sexes. VTG/TLC% showed a small increase with age.

In asthmatics VTG was more sensitive to early bronchospasm than FEV₁, VC or nitrogen washout. It decreased significantly after bronchodilation.

In 20 patients with chronic asthma inhalation of 5 mg salbutamol by a jet-nebulizer did not give significantly larger increase in FEV₁, or decrease in VTG than 0.3 mg inhaled from a metered dose aerosol. The average values, however, improved somewhat more after inhalation from the jet-nebulizer.

VTG was significantly increased in smoking men, aged 49-50. Non smoking men, heterozygous for α_1 -antitrypsin deficiency (PiMZ), had not significantly increased VTG compared to non smoking controls (PiM) but after bronchodilation by salbutamol there was a significant difference. In the control group VTG decreased after inhalation of salbutamol while it increased significantly in smoking PiMZ-individuals. An increase in VTG after bronchodilation may be a sensitive sign of subclinical emphysema.

Changes of VTG after inhalation of a β_2 -agonist may give a possibility to differentiate between reversible bronchospasm and chronic obstructive lung disease (emphysema?).

As VTG seems to be more sensitive to changes in small airways than conventional lung variables, the test could be used to show changes in small airway function caused by environmental factors.

TACK

Till alla som hjälpt mig i avhandlingsarbetet, vill jag framföra ett varmt tack.

Docent Måns Arborelius Jr, Kliniskt Fysiologiska avdelningen, för generös och tålmodig handledning.

Docent Stig Cronberg, klinikchef vid infektionskliniken, för aktivt intresse och värdefullt stöd.

Professor Sven-Eric Lindell, Kliniskt Fysiologiska avdelningen, för att ha ställt material och laboratoriets resurser till mitt förfogande.

Docent Knut Bülow, Lungkliniken, för gott samarbete.

Laboratorieassistent Rosie Kautto-Wiberg för skickligt laboratorietekniskt arbete. Laboratorieassistent Gudrun Jungquist för hjälp vid materialbearbetning.

Institutionssekreterarna Agneta Hansson och Maria Rissler för skicklig och oförtröttad sekreterarhjälp.

Kollegor och personal vid Infektionskliniken och Kliniskt Fysiologiska laboratoriet för stöd och uppmuntran, liksom överläkare Bengt Fristedt, övriga kolleger och personal vid Malmö Personalhälsovård.

Denna studie har erhållit ekonomiskt stöd från Svenska Nationalföreningen mot Hjärt- och Lungsjukdomar och Anna Jönssons donationsfond.

REFERENSER

1. Alliot R H, Lang B D, Rawson D R W, Leckie W J H. Effects of salbutamol and isoprenaline/phenylephrine in reversible airways obstruction. *Br Med J* 1972;1:539-542.
2. Arborelius M Jr, Dirksen H, Lilja B, Lindell S E. Wash-out volume (WOV) as a measure of ventilatory efficiency. *Scand J Respir Dis* 1974;Suppl 85: 243-244.
3. Auerbach O, Hammond E C, Garfinkel L, Benante C. Relation of smoking and age to emphysema. Whole-lung section study. *N Engl J Med* 1972;286: 853-857.
4. Bedell G N, Marshall R, DuBois A B, Comroe J H Jr. Plethysmographic determination of the volume of gas trapped in the lungs. *J Clin Invest* 1956;35:664-670.
5. Bouhuys A. *Breathing; Physiology, Environment and Lung Disease*. Grune & Stratton, Inc. New York 1974.
6. Bouhuys A, Hagstam K-E, Lundin G. Efficiency of pulmonary ventilation during rest and light exercise. A study of alveolar nitrogen wash-out curves in normal subjects. *Acta Physiol Scand* 1956;35:289-304.
7. Bradford Hill A. *Principles of Medical Statistics*. London: Lancet 1971.
8. Brown R, Ingram R H Jr, McFadden E R Jr. Problems in the plethysmographic assessment of changes in total lung capacity in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:685-692.
9. Buist A S. The single-breath nitrogen test in the identification of the high-risk individual: epidemiologic evidence in smokers. In: Dosman J A, Cotton D J (eds.), *Occupational pulmonary disease: Focus on grain dust and health* (Proceedings of a Symposium held on November 7-9, 1977 in Saskatoon, Canada), 1980:111-119.
10. Buist A S, Ross B B. Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1973;108: 1078-1087.
11. Choo-Kang Y F J, Simpson W T, Grant I W B. Controlled comparison of the bronchodilator effects of three beta-adrenergic stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma. *Br Med J* 1969;2:287-289.
12. Christensson P, Cimbritz H, Arborelius M Jr, Jungquist G. Effect of salbutamol with IPPB and physiotherapy for three days. *Scand J Respir Dis* 1977;Suppl 101:109-112.

13. Colldahl H, Lundin G. Ventilatory studies of the lungs in asthma. Nitrogen elimination efficiency of lungs during oxygen breathing in patients with asthma bronchiale. Method for objective registering of even mild asthmatic breathing examined in provocation tests. *Acta Allerg* 1952;5:37-51.
14. Dahlberg G. Statistical Methods for Medical and Biological students. Allen & Unwin, pp 122-132, London 1974.
15. Dirksen H, Arborelius M Jr, Lilja B. Nitrogen and ¹³³Xenon closing volumes in healthy non-smokers. *Scand J Respir Dis* 1974;Suppl 85: 233-242.
16. Dirksen H, Bülow K, Arborelius M Jr, Lilja B. Closing volume, spirometry and nitrogen wash-out in provoked asthma treated with salbutamol. *Scand J Respir Dis* 1974;Suppl 85:251-258.
17. Don H F, Craig D B, Wahba W M, Couture J G. The measurement of gas trapped in the lungs at functional residual capacity and the effects of posture. *Anesthesiology* 1971;35:582-590.
18. Freedman B J. Trial of a terbutaline aerosol in the treatment of asthma and a comparison of its effects with those of a salbutamol aerosol. *Br J Dis Chest* 1972;66:222-229.
19. Georg J. The nitrogen clearance of the lungs. *Scand J Clin Lab Invest* 1955;7:308-319.
20. Gimeno F, Berg W C, Sluiter H J, Tammeling G J. Spirometry-induced bronchial obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:68-74.
21. Hogg J C, Macklem P T, Thurlbeck W M. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278:1355-1360.
22. Larsson C, Eriksson S, Dirksen H. Smoking and intermediate α_1 -antitrypsin deficiency and lung function in middleaged men. *Br Med J* 1977;2:922-925.
23. Larsson S, Svedmyr N. Bronchodilating effect and side effects of β_2 -adrenoceptor stimulants by different modes of administration (tablets, metered aerosol and combinations thereof): a study with salbutamol in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:861-869.
24. Lenfant C. Measurement of factors impairing gas exchange in man with hyperbaric pressure. *J Appl Physiol* 1964;19(2):189-194.
25. Lichtneckert S. Volume of gas trapped in the lungs analyzed by nitrogen elimination during oxygen breathing. *Acta Univ Lund* 1967;Sectio II, 8: 1-10.
26. Lilja B, Arborelius M Jr, Janzon L, Länsimies E, Lindell S-E. The volume of trapped gas, closing volume and pulmonary gas exchange in smokers and non-smokers aged 60. *Scand J Respir Dis* 1976;Suppl 95:48-59.

27. Lundin G. Nitrogen elimination during oxygen breathing. *Acta Physiol Scand* 1953;30, suppl 111:130-143.
28. Macklem P T, Thurlbeck W M, Frazer R G. Chronic obstructive disease of small airways. *Ann Int Med* 1971;74:167-177.
29. Mansell A, Bryan C, Levison H. Airway closure in children. *J Appl Physiol* 1972;33(6):711-714.
30. Martin C J, Das S, Young A C. Terminal nitrogen rise. *J Appl Physiol* 1976;41(4):517-522.
31. McCarthy D, Milic-Emili J. Closing volume in asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1973;107:559-570.
32. McCarthy D S, Spencer R, Greene R, Milic-Emili J. Measurement of "closing volume" as a simple and sensitive test for early detection of small airway disease. *Am J Med* 1972;52:747-753.
33. Michaels R, Sigurdson M, Thurlbeck S, Cherniack R. Elastic recoil of the lung in cigarette smokers: The effect of nebulized bronchodilator and cessation of smoking. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:707-716.
34. Milic-Emili J. Small airway closure, and its physiological significance. *Scand J Respir Dis* 1974;Suppl 85:181-189.
35. Ostrow D N, Cherniack R M. The mechanical properties of the lungs in intermediate deficiency of α_1 -antitrypsin. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:377-383.
36. Otis A B, McKerrow C B, Bartlett R A, Mead J, McIlroy M B, Selverstone N J, Radford E P Jr. Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J Appl Physiol* 1956;8:427-443.
37. Rubin A E, Bruderman I. Overdistension of lung due to peripheral airways obstruction. *Chest* 1973;63:948-951.
38. Shenfield G M, Evans M E, Walker S R, Paterson J W. The fate of nebulized salbutamol (Albuterol) administered by intermittent positive pressure respiration to asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1975;108:501-505.
39. Shenfield G M, Paterson J W. Clinical assessment of bronchodilator drugs delivered by aerosol. *Thorax* 1973;28:124-128.
40. Simonsson B G, Stiksa J, Ström B. Double trial with increasing doses of salbutamol and terbutaline aerosols in patients with reversible airways obstruction. *Acta Med Scand* 1972;192:371-376.
41. Svanberg L. Influence of posture on the lung volumes, ventilation and circulation in normals. *Scand J Clin Lab Invest* 1957;Suppl 25.
42. Svenonius E, Arborelius M Jr, Kautto R, Kornfält R, Lindberg T. Lung function in cystic fibrosis. *Respiration* 1980;40:226-232.

43. Svenonius E, Kautto R. The volume of trapped gas in healthy children aged 7-16. *Lung* 1979;156:71-77.
44. Svenonius E, Kautto R, Arborelius M Jr. Flow-volume measurements with a spirometer. Results from healthy children. *Lung* 1980;157:201-208.
45. Svenonius E, Lecerof H, Lilja B, Arborelius M Jr, Kautto R. The volume of trapped gas: A new and sensitive test for the detection of exercise-induced bronchospasm in children. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:583-589.
46. Taylor W F, Heimlich E M, Strick L, Busser R J. Intermittent positive pressure breathing versus freon-unit nebulized isoproterenol in asthmatic children. *J Allergy* 1966;38:257-263.
47. Webber B A, Shenfield G M, Paterson J W. A comparison of three different techniques for giving nebulized albuterol to asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:293-295.
48. West J B. Regional differences in gas exchange in the lung of erect man. *J Appl Physiol* 1962;17(6):893-898.
49. Woolcock A J, Vincent N J, Macklem P T. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest* 1969;48:1097-1106.

Uppsatser I - IV

ERRATA

UPPSATS I: Sid 172 rad 10:

referens (16) - skall vara: (15)

Sid 174 höger kolumn rad 29:

for abnormality - skall vara: for normality

UPPSATS II: Sid 24 figur 5:

*** för CV% - skall vara *

Sid 25 vänster kolumn rad 38:

Table I - skall vara: Table II

Höger kolumn rad 9:

Seven out of... - skall vara: Nine out of...

Höger kolumn rad 22:

a highly significant... - skall vara: a significant...

Höger kolumn rad 24:

($p < 0.001$) - skall vara: ($p < 0.05$)

Sid 26 vänster kolumn rad 1:

CV% surprisingly improved even more. - skall vara: CV% improved also.

Vänster kolumn rad 4-5:

...the more significant increase of...- skall vara:...the significant decrease of...

Volume of trapped gas in lungs of healthy humans

PER CHRISTENSSON, MÅNS ARBORELIUS, JR., AND ROSIE KAUTTO
*Departments of Infectious Diseases and Clinical Physiology, University of Lund,
 General Hospital, S-214 01 Malmö, Sweden*

CHRISTENSSON, PER, MÅNS ARBORELIUS, JR., AND ROSIE KAUTTO. *Volume of trapped gas in lungs of healthy humans.* J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 51(1): 172-175, 1981.—The volume of trapped gas (Vtg) that could be mobilized by maximal breaths at the end of a nitrogen washout to 2% N₂ was measured in 70 healthy women and 62 healthy men while seated. The average Vtg was found to be 102 ± 21 (SD) ml in men and 73 ± 18 ml in women. The Vtg was positively related to total lung capacity (TLC) ($r = 0.67$; $P < 0.001$). An average percent Vtg/TLC of 1.4 ± 0.31 (SD) % was applicable to both sexes. Vtg/TLC (%) was positively related to age ($r = 0.45$; $P < 0.001$). The error of a single determination was 8 ml, i.e., the reproducibility was very high. The existence of lung compartments that are unventilated or extremely under-ventilated may explain part of the physiological alveolar-arterial O₂ difference. An increase in Vtg has been found to be a very sensitive sign of subclinical bronchospasm.

air trapping; lung function tests; normal values; nitrogen washout; slowly ventilated regions

SINCE THE WORK of Dolfuss et al. in 1967 (9) airway closure and gas trapping even in normal subjects is a well-recognized phenomenon. Lenfant (11) has also shown evidence of very low ventilation-perfusion ratio ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) units in the lungs of young healthy seated men, where presumably functional residual capacity (FRC) was higher than the closing capacity.

Hence also, at FRC some airways may be closed, and there is a trapped gas volume that has been measured in children (16). Most of the gas in this closed-off lung volume can be mobilized by maximal breaths at the end of a multiple-breath N₂ washout down to 2% N₂ and can be defined as the volume of trapped gas (Vtg) (13). Vtg is related to, but not identical with, the trapped gas volume calculated by subtracting N₂-FRC or He-FRC from thoracic gas volume (TGV) at FRC obtained with a body plethysmograph (7). The main advantages of Vtg are higher reproducibility and ease of measurement. Vtg has been shown to increase during bronchospasm and decrease after bronchodilation and thus has proved to be a very sensitive and specific sign of bronchial asthma (7). High values are found in chronic bronchitis, but, as reference values are lacking, it has not been possible to differentiate normals from abnormals.

The purpose of the present study was to determine Vtg in healthy men and women in different age groups and to relate it to spirometric variables and anthropometric parameters.

MATERIALS AND METHODS

Subjects. A total of 132 healthy persons (70 women and 62 men) consented to take part in this study. They were evenly distributed in age (16-71 yr), with at least five subjects within every 5-yr age group for both sexes. Height and weight are given in Table 1. All were non-smokers and had normal spirometric values (Table 1).

Procedures. All measurements were performed in the sitting position. For the N₂ washout and Vtg measurements, the subject was connected to the apparatus shown in Fig. 1 and instructed to breathe quietly. When the subject had exhaled to the FRC position, the stopcock T in Fig. 1 was turned and the subject began to breathe O₂. The N₂ concentration in the exhaled gas was followed continuously with a N₂ meter (Ohio 700, nitrogen analyzer, Ohio Medical Products, Houston, TX). When the end-expiratory N₂ concentration was 2%, the subject was told to make a maximal inhalation and to hold his breath. The stopcock was turned, and he rebreathed in an empty bag previously washed with O₂. During a rebreathing period of five maximal breaths, the N₂ concentration reached a plateau. Vtg was calculated with the following equation

$$\text{Vtg} = \frac{\text{TLC} \times \text{FER}_{\text{N}_2} - \text{FRC} \times 0.02}{0.80}$$

where TLC is total lung capacity and FER_{N₂} is the N₂ concentration in the bag-lung system at the end of the rebreathing period. The same N₂ washout gave the data for FRC, washout volume (WOV) (1, 10), and the lung clearance index (LCI = WOV/FRC) (4). Thereafter, static and dynamic vital capacity (VC) and related spirometric variables were measured with a Bernstein spirometer (AB Kifa, Stockholm). All volumes were expressed in percent of predicted normal values (from the reference values of this laboratory. Vtg was expressed in ml BTPS).

The error of a single determination for Vtg, was obtained by double determinations on the same day in 30 subjects (15 men and 15 women), aged 15-64 yr, randomly selected. The error (e) was calculated according to Dahlberg (8).

$$e = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2n}}$$

where d is the difference between the two determinations in each subject. Current statistical methods (5) were used for the statistical treatment.

TABLE 1. *Physical and spirometric data and N₂-washout volume of healthy subjects*

	Ht, cm	Wt, kg	%Predicted Normal Values							
			VC	TLC	FRC	RV	FEV _{1.0}	FEV%	LCI	WOV
<i>Males (n = 62)</i>										
Mean	178	74	105	102	100	100	108	102	95	93
SD	6.1	7.3	11.7	10.6	15.7	21.7	11.7	6.7	10.5	14.9
SE			1.48	1.35	1.99	2.75	1.49	0.85	1.34	1.89
<i>Females (n = 70)</i>										
Mean	164	61	100	100	103	98	105	105	97	100
SD	6.0	7.9	12.4	11.6	17.9	20.5	12.9	6.4	10.8	16.2
SE			1.49	1.39	2.14	2.46	1.55	0.76	1.29	1.93

VC, vital capacity; TLC, total lung capacity; FRC, functional residual capacity; RV, residual volume; FEV_{1.0}, forced expiratory volume at 1.0 s; FEV%, percent of forced expiratory volume; LCI, lung clearance index (= WOV/FRC); WOV, N₂-washout volume (= volume of gas used for reducing N₂ concentration in end-expiratory air 80 to 2% N₂.)

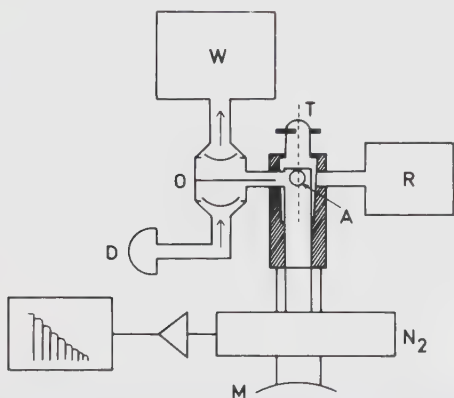


FIG. 1. Equipment for measuring functional residual capacity (FRC) and volume of trapped gas (Vtg). M, mouthpiece; N₂, nitrogen meter with recorder; T, three-way stopcock; A, outlet for breathing air; O, outlet for breathing O₂; W, bag for washout (FRC); R, bag for rebreathing O₂ (Vtg); D, demand valve for O₂ breathing.

RESULTS

The results are presented in Tables 1-3 and Figs. 2 and 3. No spirometric variable was statistically different from the predicted mean values for the group. The Vtg for healthy men was found to be 102 ± 21.2 (SD) ml and for women 73 ± 18.6 ml. Notably, Vtg correlated poorly with age, body parameters, and lung function variables in the men, whereas several significant relations were found in women (Table 3). The reason for this is unknown. The best relation for both sexes was between Vtg and TLC, and, if values for men and women were pooled, it became highly significant ($r = 0.67$) for all subjects. This relation is presented graphically in Fig. 2. It was also found that Vtg expressed as a percent of TLC became a relatively constant factor of about the same magnitude (1.4%) and SD in both sexes (Table 2). The variation of Vtg due to factors other than age was predominant in men, whereas age dependence was found in women ($r = 0.44$ $P < 0.001$).

However, this relation was lost for the pooled determinations ($r = 0.16$; NS). If Vtg was corrected for lung size by expressing it as a percent of TLC, a relation to age became evident (Fig. 3), weak in men ($P < 0.05$) but better in women ($P < 0.001$) (Table 3).

The error of a single determination (the reproducibility) was 8 ml, for Vtg/TLC% 0.13% and for Vtg/VC% 0.18%. The changes between the first and second determinations were positive and negative in about the same number of cases.

DISCUSSION

The volume of gas trapped in the lungs represents alveoli that are completely closed off or have a very low $\dot{V}_A/\dot{V}$ and commonly low $\dot{V}_A/\dot{Q}$ during normal breathing at FRC + tidal volume. Lenfant (11) determined the percent of alveoli fulfilling these criteria in eight healthy divers. He measured the blood flow through such areas and found it to be in average 1.69% of cardiac output. If the differences in technique are taken into consideration, Lenfant's value corresponds surprisingly well with our average of 1.4% TLC.

A part of Vtg may be due to slowly ventilated parts of the lung bases (9) and be caused by the same phenomenon as the closing volume (CV) (16). However, because Vtg also exists in young subjects and increases less with age than does CV, it is quite possible that the slowly ventilated or nonventilated parts constituting Vtg are not only confined to the lung bases. In disease, there is little correlation between Vtg and CV even when both are increased (7). Hence most of Vtg is due to physiolog-

TABLE 2. *Volume of trapped gas of healthy subjects*

	Vtg, ml	Vtg/TLC, %	Vtg/VC, %
Males (n = 62)	102 ± 21.2	1.4 ± 0.27	1.9 ± 0.42
Females (n = 70)	73 ± 18.6	1.4 ± 0.33	2.0 ± 0.58

Values are means $\pm$ SD for volume of trapped gas (Vtg) and Vtg in relation to total lung capacity (TLC) and vital capacity (VC).

TABLE 3. *Correlation of volume of trapped gas to physical and spirometric parameters*

	Correlation Coefficients (r)		
	Males (n = 62)	Females (n = 70)	Total (n = 132)
Vtg/height	0.11	0.24*	0.55†
Vtg/weight	0.21	0.40†	0.57†
Vtg/age	0.11	0.44†	0.16
Vtg/VC	0.28*	0.13	0.58†
Vtg/TLC	0.33†	0.47†	0.67†
(Vtg/TLC%)/age	0.29*	0.54†	0.45†
Vtg/FRC	0.19	0.45†	0.59†
Vtg/RV	0.15	0.60†	0.52†
Vtg/WOV	0.26*	0.48†	0.61†
Vtg/LCI	0.16	0.08	0.02
Vtg/FEV _{1.0}	0.20	0.00	0.52†

Vtg, volume of trapped gas; VC, vital capacity; TLC, total lung capacity; FRC, functional residual capacity; RV, residual volume; WOV, N₂-washout volume; LCI, lung clearance index (= WOV/FRC); FEV_{1.0}, forced expiratory volume at 1.0 s. * $P < 0.05$. † $P < 0.01$. ‡ $P < 0.001$.

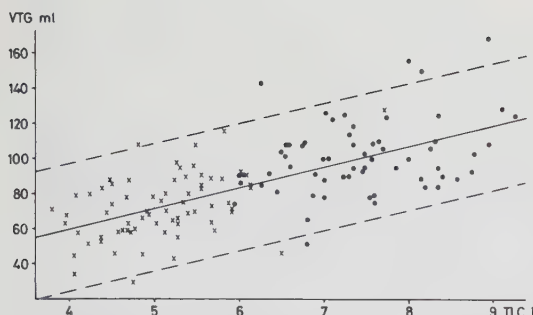


FIG. 2. Relation of volume of trapped gas (Vtg) to total lung capacity (TLC) for males (●) and females (×). $Vtg\text{ (ml)} = 11.67 \times TLC\text{ (liters)} + 14.03$; $r = 0.67$; residual SD = 18.3. —, Mean values; - - -, ± 2 SD.

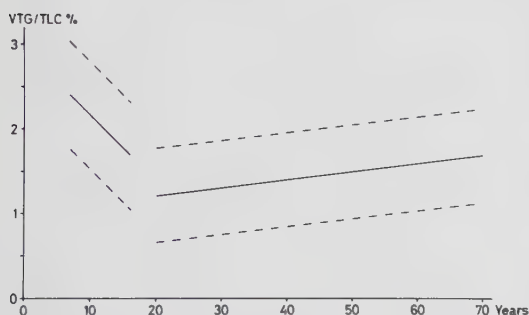


FIG. 3. Relation of volume of trapped gas to total lung capacity (Vtg/TLC%) to age in children and adults. Values for children up to age 16 are from Svenonius and Kautto (17) with permission from the authors, and values for adults, from present study. Adults: $Vtg/TLC\% = 0.095 \times yr + 1.026$; $r = 0.45$; $P < 0.001$; residual SD = 0.28. Children: $Vtg/TLC\% = -0.075 \times yr + 2.891$; $r = -0.57$; $P < 0.001$; RSD = 0.32. —, Mean values; - - -, ± 2 SD.

ically hypoventilated alveoli within the lungs (11).

Vtg measured by us may include a small underestimation such as that probably existing in regions where airways do not open, even from maximal transpulmonary pressure at TLC, and where collateral ventilation is too slow to mobilize the available N_2 during five breaths. However, we have found that prolonged rebreathing does not substantially increase Vtg. Regions with very low $\dot{V}_A/\dot{Q}$ have N_2 fractions higher than 0.8 (18). Thus Vtg calculated with the present equation could overestimate Vtg slightly ($\leq 2\%$). On the other hand, some N_2 will be transported away with the blood from nonventilated, but perfused lung regions and collateral ventilation may also influence the measurements, resulting in an underestimation of Vtg. It is inevitable that body N_2 eliminated during O_2 rebreathing forms a significant part of the Vtg. Lundin (14) found that the quantity of N_2 eliminated in subjects was about 50 ml during the 1st min and decreased by about 10 ml each minute, reaching a plateau

after 5–6 min. In most of our normal subjects the 2% N_2 level was reached after 2–3 min. During a rebreathing period of 30 s in medium-sized subjects, an average 20 ml of N_2 should be eliminated from body N_2 . Expressed as air, 25 ml of Vtg should be due to body N_2 . The eliminated body N_2 is most probably related to body size and thus should constitute about 25% of the Vtg as presented here.

Lundin (14) states, however, that lung N_2 and body N_2 cannot be completely differentiated and that the measurements given by him may include some lung N_2 . We found it more reliable not to make a correction for body N_2 but to accept it as constant and related to body size when determining Vtg. But a substantial part of the normal variation of Vtg may still be due to body N_2 . It may be argued that a better estimation of a true Vtg can be obtained by the difference between N_2 -washout FRC and body plethysmograph FRC (3). However, body plethysmograph FRC has low reproducibility in relation to Vtg and could be erroneously overestimated because it includes intra-abdominal gas and is influenced by uneven gas distribution (6). The body plethysmograph estimations thus appear very rough compared with the high reproducibility of the Vtg method.

In contrast to results obtained by Lichtneckert (12), the Vtg increases little with age in our population. However, Lichtneckert's subjects included smokers (personal communication), and smokers of 55 yr of age have higher Vtg levels than nonsmoking controls (13).

It is possible to use the upper limit for abnormality of 110 ml for women and 145 ml for men and still obtain high sensitivity for detecting abnormality. However, Vtg shows some increase with increasing TLC, most significant for all the subjects (Fig. 2) and still more in children (17).

A significant correlation was found for Vtg corrected for lung size (Vtg/TLC%) to age (Fig. 3). With permission from the authors investigating Vtg in children (17), we calculated the same relation in children, and a pronounced decrease in Vtg/TLC% with age was found (Fig. 3). In fact, Vtg/TLC% seems to behave in relation to age as does closing volume (15). Correcting Vtg for TLC includes the parameter of height. Hence multiple regression analyses including body parameters would not increase the predictive capacity.

Sufficient sensitivity and specificity can be expected when Vtg/TLC% is used as a clinical test if the mean value of 1.4 ± 0.6 (2 SD) is applied to men and women above the age of 20 yr.

The usefulness of reference values for Vtg is evident. For example, a group of 11 symptom-free asthmatics had an average Vtg/TLC% of 2.7%, and only 3 had a normal Vtg, whereas all but 1 had normal forced expiratory volumes at 1.0 s (7). In another study, Vtg proved superior to the maximal flow at 25% VC for defining abnormality due to exercise-provoked asthma (2).

The authors thank the Swedish Association against Heart and Lung Diseases for support of this study.

Received 6 May 1980; accepted in final form 22 January 1981.

REFERENCES

1. ARBORELIUS, M., JR., H. DIRKSEN, B. LILJA, AND S. E. LINDELL. Wash-out volume (WOV) as a measure of ventilatory efficiency. *Scand. J. Respir. Dis. Suppl.* 85: 243–244, 1974.
2. ARBORELIUS, M., JR., E. SVENONIUS, AND R. KAUTTO. Volume of

- trapped gas and maximum flow at 25% of vital capacity in exercise-induced asthma. In: *Small Airways in Health and Disease*, edited by P. Sadoul, J. Milic-Emili, B. G. Simonsson, and T. J. H. Clark. Amsterdam, The Netherlands: Excerpta Medica Foundation, 1979, p. 22-26.
3. BEDELL, G. N., R. MARSHALL, A. B. DUBOIS, AND J. H. COMROE, JR. Plethysmographic determination of the volume of gas trapped in the lungs. *J. Clin. Invest.* 35: 664-670, 1956.
 4. BOUHUYS, A., K.-E. HAGSTAM, AND G. LUNDIN. Efficiency of pulmonary ventilation during rest and light exercise. *Acta Physiol. Scand.* 35: 289-304, 1956.
 5. BRADFORD HILL, A. *Principles of Medical Statistics*. London: Lancet, 1971.
 6. BROWN, R., R. H. INGRAM, JR., AND E. R. MCFADDEN, JR. Problems in the plethysmographic assessment of changes in total lung capacity in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 118: 685-692, 1978.
 7. BULOW, K., M. ARBORELIUS, JR., P. CHRISTENSSON, AND B. LILJA. Changes in volume of trapped gas in the lungs during provoked asthma followed by beta-2-receptor stimulation. *Respiration* 36: 19-27, 1978.
 8. DAHLBERG, G. *Statistical Methods for Medical and Biological Students*. London: Allen & Unwin, 1974, p. 122-132.
 9. DOLFUSS, R. E., J. MILIC-EMILI, AND D. V. BATES. Regional ventilation of the lung, studied with boluses of ^{133}Xe xenon. *Respir. Physiol.* 2: 234-246, 1967.
 10. GEORG, J. The nitrogen clearance of the lungs. *Scand. J. Clin. Invest.* 7: 308-319, 1955.
 11. LENFANT, C. Measurement of factors impairing gas exchange in man with hyperbaric pressure. *J. Appl. Physiol.* 19: 189-194, 1964.
 12. LICHTNECKERT, S. Volume of gas trapped in the lungs analyzed by nitrogen elimination during oxygen breathing. *Acta Univ. Lund. Sect. 2* 8, 1967.
 13. LILJA, B., M. ARBORELIUS, JR., L. JANZON, E. LÄNSIMIES, AND S.-E. LINDELL. The volume of trapped gas, closing volume and pulmonary gas exchange in smokers and non-smokers aged 60. *Scand. J. Respir. Dis. Suppl.* 95: 48-59, 1976.
 14. LUNDIN, G. Nitrogen elimination during oxygen breathing. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 111: 130-143, 1953.
 15. MANSELL, A., C. BRYAN, AND H. LEVISON. Airway closure in children. *J. Appl. Physiol.* 33: 711-714, 1972.
 16. MILIC-EMILI, J. Small airway closure, and its physiological significance. *Scand. J. Respir. Dis. Suppl.* 85: 181-189, 1974.
 17. SVENONIUS, E., AND R. KAUTTO. The volume of trapped gas (VTG) in healthy children aged 7-16. *Lung* 156: 71-77, 1979.
 18. WEST, J. B. Regional differences in gas exchange in the lung of erect man. *J. Appl. Physiol.* 17: 893-898, 1962.

Respiration

Editor: H. Herzog, Basel

Publishers: S. Karger, Basel. *Reprint* (Printed in Switzerland)

Respiration 36: 19–27 (1978)

Changes in Volume of Trapped Gas in the Lungs during Provoked Asthma Followed by Beta-2 Receptor Stimulation

Knut Bülow, Måns Arborelius, jr., Per Christensson and Bo Lilja

Departments of Pulmonary Diseases, Clinical Physiology and Infectious Diseases,
University Hospital, MAS, Malmö

Key Words. Asthma · Bronchospasm · Volume of trapped gas · Salbutamol · Spirometry · Washout volume · Closing volume

Abstract. The volume of trapped gas (VTG) that could be mobilized by maximal breaths at the end of a nitrogen washout to 2 % N₂ was measured in 11 subjects with a history of asthma before and after provocation with specific allergens. The change after salbutamol was also measured. VTG was found to be more specific and sensitive for demonstrating early bronchospasm than changes in FEV₁, VC or nitrogen washout. Salbutamol relieved all symptoms of bronchospasm.

Airways are kept open by transpulmonary pressure and close when this becomes zero or is overcome by bronchospasm. Intrabronchial secretions or bubbles may add to the above mechanisms. The closing volume (CV) test reveals at which lung volume the airways start to close in the declive parts of the lungs. CVs seem to be increased in symptomless asthma and decreased after bronchodilatation [McCarthy and Milic-Emili, 1973]. However, the CV measurements are not superior to other lung function tests for detecting abnormality in young symptomless asthmatics and the changes are contradictory after provoked asthma followed by bronchodilatation [Dirksen *et al.*, 1974a]. A possible explanation for these findings is that airway closure in asthma is scattered throughout the lungs [Heckscher

et al., 1968] and not confined to declive lung regions, which is a prerequisite for creation of abnormal CV. Hence the measurement of the volume of the nonventilated, or very slowly ventilated lung spaces (volume of trapped gas, VTG) behind bronchoconstriction and secretion during asthma should render more precise information than the CV tests. We measured VTG that could be mobilized by maximal breaths at the end of a multiple breath washout down to 2% N₂ before and after provoking asthma and after inhalation of a β_2 stimulator.

Material

12 patients with exogenic asthma bronchiale consented to take part in the study after the purpose had been explained to them. The experiments

Table I. Patient material

No.	Sex	Age years	Height cm	Weight kg	Duration of disease years	Bound to season	Allergen	Cigarettes/ day
1	♂	20	172	77	13	yes	G	0
2	♂	21	184	70	3	yes	D	0
3	♂	21	182	80	19	no	G	0
4	♂	22	179	64	2	yes	G	0
5	♂	23	184	64	23	no	G	3
6	♂	24	171	66	1 ¹	yes	G	0
7	♂	33	176	58	1 ¹	no	G	0
8	♂	35	185	68	2 ¹	no	U	10
9	♀	20	179	65	1 ¹	yes	G	10
10	♀	28	171	57	5	no	A	10
11	♀	42	160	57	1	no	G	0

G = Grass pollen, D = dust, U = unspecific, A = animal epithelium.

¹ Patient with a history of childhood asthma but with new symptoms starting as stated in the table.

were an extension of inhalation provocation tests that were performed in order to confirm their bronchial reactivity to suspected allergens. The material is defined in table I. In one subject we could not provoke asthma detectable by subjective or objective means and he was excluded from the material. Healthy subjects and some patients volunteered for determination of the error of single determination of the VTG measurement.

Methods

All patients were subjectively free from symptoms of asthma before the investigation. The tests were performed in the morning after a light breakfast. All measurements were performed in the sitting position. For the nitrogen washout and VTG measurement the subject was connected to the apparatus in figure 1 and instructed to breathe

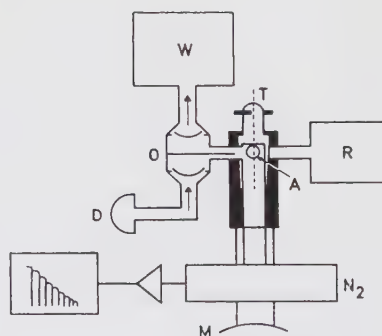


Fig. 1. Equipment for measuring the FRC and the VTG. M = Mouth-piece; N₂ = nitrogen meter with recorder; T = three-way cock; A = outlet for breathing air; O = outlet for breathing oxygen; W = bag for washout volume (FRC); R = bag for re-breathing O₂ (VTG); D = demand valve for oxygen breathing.

quietly. At the functional residual capacity (FRC) position the stopcock (T in fig. 1) was turned and the subject began to breathe oxygen. The nitrogen concentration in the exhaled gas was followed continuously with a nitrogen meter (Ohio 700, nitrogen analyzer, Ohio Medical Products, Houston, Tex.). When the end-exhalatory nitrogen was 2% the subject was told to make a maximal inhalation and to hold his breath. The cock was turned and he rebreathed in an empty bag previously washed with oxygen. After rebreathing with maximal breaths (commonly 4–6) the nitrogen concentration reached a plateau. VTG was calculated with the following equation:

$$VTG = \frac{TLC \times FN_{2ER} - FRC \times 0.02}{0.80}$$

where TLC is total lung capacity, FN_{2ER} is the nitrogen concentration in the bag–lung system at the end of the rebreathing period [Lichtneckert, 1967; Lilja *et al.*, 1976]. The same nitrogen washout gave the data for FRC, washout volume (WVO) [Georg, 1955; Arborelius *et al.*, 1974] and the lung clearance index (LCI = WVO/FRC) [Bouhuys *et al.*, 1956]. CV was measured with a nitrogen method [Dirksen *et al.*, 1974a, b]. Slope index (SI) was calculated as described by Buist and Ross [1973]. Static and dynamic vital capacity (VC) and related spirometric variables were obtained with a Bernstein type spirometer.

The subjects then inhaled 1 ml of Cocos solution (KH_2PO_4 , 3.64 g; $Na_2HPO_4 \times 2H_2O$, 14.3 g; NaCl, 50 g; 0.4% solution of phenol, 1,000 ml; distilled water ad 10,000 g) from a de Vilbiss 640 nebulizer (de Vilbiss, Somerset, Pa.). Thereafter the measurements were repeated.

The specific allergens (in Cocos solution) were inhaled in increasing concentrations until the subjects got asthmatic symptoms of light tightness in their chests or rhonchi could be auscultated. The measurements were repeated after each inhalation period.

The patients then inhaled 5 mg of salbutamol from a 'Pari Inhalier Boy' inhalator (Paul Ritzau, Pari Werk KG, Starnberg, FRG) during 15 min. All measurements described above were repeated 5 min later.

Reference values were obtained from this laboratory's own normal material. Common statistical methods were applied.

Results

Figure 2 shows typical changes in the alveolar plateaus of subject 3 during rebreathing with maximal breaths after washout of nitrogen from the lungs down to 2%. As shown a marked upward slope of the alveolar plateau and increased VTG were found during the asthmatic reaction. After inhalation of salbutamol there was a complete normalization.

Figure 3 shows changes in VTG, VC forced expired volume in 1 sec (FEV_1) and nitrogen WVO expressed in percent of initial values for the same patient as in figure 2. The changes in VTG were most impressive – an increase of 200%, while FEV_1 showed a moderate decrease. In several pa-

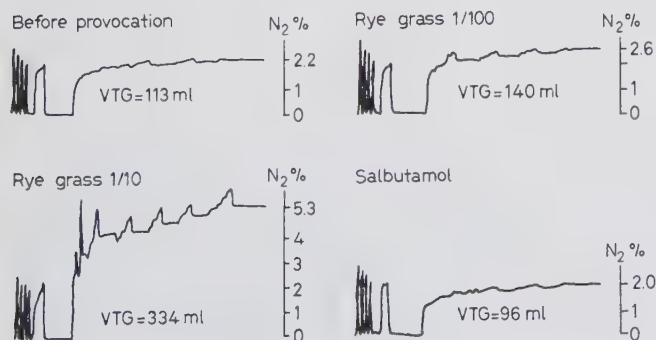


Fig. 2. Patient A. O., male, 20 years. The last four breaths of nitrogen washout curve (paper speed 2 mm/sec) and rebreathing for the VTG measurement (paper speed 10 mm/sec). Note pronounced sloping of expiratory plateau during asthma (rye grass 1/100 and 1/10) and the complete normalization of the curve after salbutamol.

Table II. Spirometric, nitrogen washout and closing volume variables and volume of trapped gas in 11 patients before, during provocation of asthma and after inhalation of salbutamol

Patient No.	Allergen concentration	TLC liters	VC liters	FRC liters	RV liters	FEV ₁ liters	FEV %VC	WOV liters	LCI	CV %VC	SI	VTG ml
1	C	5.1*	3.9*	2.2	1.2	3.0*	76	29	13.6*	0	2.4	313
	1:1,000	5.8	3.9*	2.8	1.9	3.3*	87	40*	14.5*	12.8*	0.8	460
	1:100	5.5	3.6*	2.6	1.9	3.2*	89	33	12.6*	0	1.0	514
	S	5.4	4.7	2.3	0.8	4.2	90	20	8.6	8.5	0.8	148
2	C	7.1	5.2	3.8	1.9	4.5	87	37	9.6	10.0	1.2	181
	1:10, 1 ml	6.8	5.2	3.4	1.6	4.3	84	33	9.7	13.3*	1.0	273
	1:10, 2 ml	7.3	5.1	3.9	2.3	4.3	85	30	7.8	13.3*	1.2	340
	S	7.7	5.4	4.0	2.3	5.0	93	31	7.9	7.1	0.6	123
3	C	7.0	6.0	3.2	1.0	4.9	81	27	8.5	13.8*	0.6	113
	1:100	7.0	5.4	3.5	1.7	4.7	87	29	8.3	14.3*	1.0	140
	1:10	6.4	5.0	3.1	1.4	3.8*	76	29	9.6	23.1*	1.0	334
	S	6.9	5.8	3.0	1.1	5.2	91	25	8.2	0	0.6	96
4	C	8.1	5.8	4.5	2.4	4.1	71	28	6.1	27.7*	0.8	171
	1:10, 1 ml	9.5*	5.8	5.8*	3.7*	3.7*	63*	49	8.6	26.3*	2.4	403
	S	7.1	5.9	3.8	1.2	4.2	72	25	6.6	18.2*	1.0	154
5	C	7.6	5.8	4.0	1.8	4.8	83	34	8.4	13.2*	1.2	118
	1:1,000	7.7	6.1	4.1	1.6	4.5	75	36	8.0	19.6*	1.2	245
	1:100	7.8	6.0	4.2	1.8	3.9	65*	39	9.2	24.4*	1.2	269
	S	8.2	6.0	4.4	2.2	5.1	85	28	6.3	9.4	0.8	146
6	C	5.6	4.6	2.7	1.1	4.0	88	29	10.8*	13.0*	1.6	158
	1:1,000	5.7	4.4	3.0	1.3	3.8	86	29	9.7	8.9	1.6	168
	1:100	5.4	4.0*	2.9	1.4	2.9*	73	32	11.0*	19.8*	9.8*	245
	S	5.8	4.4	3.1	1.4	3.9	88	27	8.7	11.3	1.2	161
7	C	7.6	5.5	4.9*	2.1	3.3	60*	54*	11.0*	18.3*	2.9*	181
	1:1,000	7.6	5.4	4.3	2.2	3.1*	58*	55*	12.6*	16.3*	3.4*	346
	1:100	8.5	5.0	5.6*	3.5*	2.6*	52*	97*	17.4*	21.1*	6.4*	496
	S	8.2	5.7	5.0*	2.5	3.9*	68	60*	12.1*	8.5	1.7	308
8	C	9.1	6.1	5.9*	3.1*	4.0	66*	77*	13.1*	19.2*	4.9*	379
	Coca	8.9	5.8	5.7*	3.1*	3.5*	60*	88*	15.5*	32.0*	4.0*	455
	S	9.3	6.1	5.8*	3.2*	4.7	77	75*	12.9*	11.1	1.6	294
9	C	6.2	4.6	3.2	1.7	3.5	76	33*	10.0	13.2*	1.8*	246
	Coca	6.1	4.4	3.0	1.7	3.1*	70*	36*	11.9*	20.2*	1.2	256
	1:1,000	4.8*	3.8*	2.5*	1.0	2.4*	64*	41*	16.7*	22.8*	4.6*	350
	S	6.4	4.6	3.4	1.8	3.6	80	30	8.8	11.8*	2.0*	153
10	C	6.8*	4.8	3.4	1.9	3.5	71	33*	9.7	22.3*	1.2	94
	1:10, 1 ml	6.9*	4.8	3.5	2.1	3.5	74	52*	14.9*	23.7*	1.8	205
	S	6.7*	4.8	3.3	1.9	3.8	80	35*	10.5*	11.3	1.6	135
11	C	5.5	3.5	3.2*	2.0	2.2	63*	21	6.7	21.6*	2.0	81
	1:10, 1 ml	5.5	3.5	2.9	1.9	2.2	62*	21	7.2	21.8*	1.8	106
	1:10, 2 ml	5.2	3.5	2.7	1.7	2.2	64*	18	6.8	23.6*	2.0	159
	S	5.3	3.6	2.7	1.7	2.5	69	17	6.4	20.9*	1.6	104

Common abbreviations used for spirometric data, WOV = washout volume = volume of gas used for reducing nitrogen concentration in end-expiratory air from 80 to 2% N₂. LCI = WOV/FRC, CV = closing volume, SI = slope index = Δ N₂ in percent during exhalation of 1 liter gas on the alveolar plateau during CV test; VTG = volume of trapped gas. Under 'allergen concentration' C means control without allergen, S means values after salbutamol inhalation. Values outside $\pm$ 2 SD from predicted normal values are indicated with an asterisk.

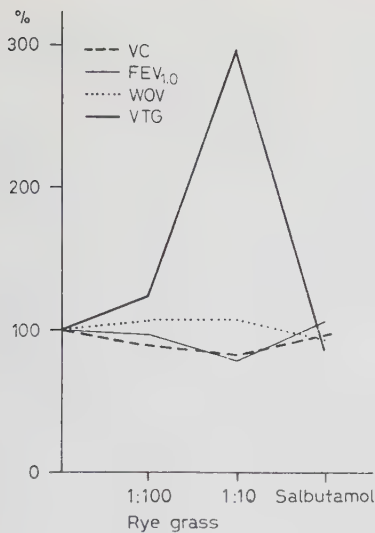


Fig. 3. Changes in VTG and some spirometric and nitrogen washout variables in the same subject as in figure 2 during provocation of asthma and after salbutamol inhalation. The measurements were made about 5 min after the end of each inhalation of allergen and salbutamol. VC and FEV₁ were made after the nitrogen washout when, if anything, the effect of the inhaled agents should be more pronounced. WOV = Exhaled gas volume used to decrease nitrogen concentration in end-expiratory gas from 80 to 2% N₂.

tients FEV₁ did not decrease at all while VTG showed a marked increase.

The error of a single determination of VTG, measured in 18 healthy volunteers and patients with chronic asthma, was 12 ml and the standard deviation of the differences was 17 ml. The absolute values varied from 36 to 358 ml. The reproducibility was about the same in healthy and diseased subjects.

Table II shows the spirometric, nitrogen washout, CV and the VTG values from all measurements. In the statistical treatment of the material we used only the values obtained before provocation, control, those

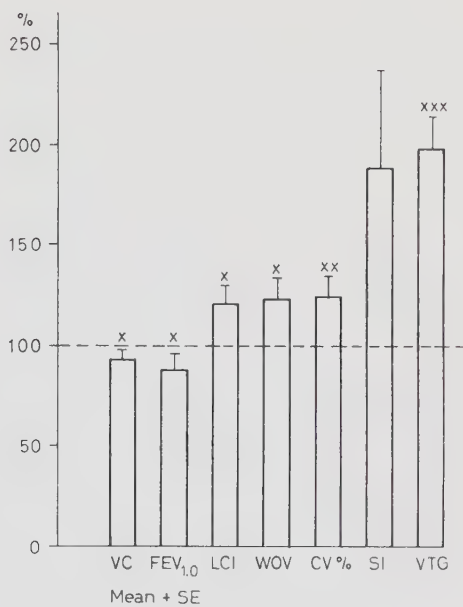


Fig. 4. Mean change in VTG and some other spirometric and nitrogen washout variables + 1 SE in the whole material (n = 11). Values before provocation = 100%. $LCI = \frac{WOV}{FRC}$, $CV\% = \frac{CV}{VC} \times 100$, SI = slope index = $\Delta N_2 / l$ during closing volume measurement.

obtained when the subjects had subjective symptoms of asthma (the second last values) and the values obtained after inhalation of salbutamol (table III). The not statistically treated values were included in order to show that VTG and sometimes other variables often showed changes before the subjects noticed asthma.

Table III and figure 4 show the changes in spirometry, nitrogen washout data, SI, CV and VTG for the whole material. In order to facilitate comparisons the control values in figure 4 are given as 100%. Most variables changed but only VTG showed

Table III. Mean values in measured variables during control situation (A), at maximal response after provocation (B) and after inhalation of salbutamol (C). Underneath the results of the statistical treatment with Student's t-test on paired observations are given.

		TLC liters	VC liters	FRC liters	RV liters	FEV ₁ liters	FEV % VC	WOV liters	LCI	CV % VC	SI	VTG ml
A Control	$\bar{x}$	6.88	5.07	3.73	1.84	3.80	74.7	36.5	9.77	15.66	1.87	185.0
	SD	1.21	0.87	1.05	0.61	0.81	9.5	15.8	2.34	7.37	1.21	93.5
	SE	0.37	0.26	0.32	0.18	0.24	2.9	4.8	0.71	2.22	0.37	28.2
B Provocation	$\bar{x}$	6.93	4.76	3.86	2.17	3.27	69.5	46.2	11.83	20.92	3.22	342.7
	SD	1.61	0.91	1.29	0.89	0.67	11.0	24.9	3.78	8.27	2.79	117.0
	SE	0.49	0.28	0.39	0.27	0.20	3.3	7.5	1.14	2.49	0.84	35.3
C Salbutamol	$\bar{x}$	7.00	5.18	3.71	1.83	4.19	81.2	33.9	8.82	10.74	1.23	165.6
	SD	1.27	0.81	1.04	0.70	0.79	9.0	17.6	2.21	5.49	0.49	70.1
	SE	0.38	0.24	0.31	0.21	0.24	2.7	5.3	0.67	1.65	0.15	21.1
A-B	$\bar{x}$ diff.	0.12	-0.31	0.14	0.34	-0.53	-5.18	9.64	2.05	5.25	1.35	157.7
	SD diff.	0.74	0.38	0.55	0.63	0.49	8.77	13.88	2.91	4.87	2.71	77.0
	SE diff.	0.22	0.11	0.17	0.19	0.15	2.65	4.19	0.88	1.47	0.82	23.2
	t	0.20	-2.71	0.82	1.78	-3.60	-1.96	2.30	2.34	3.58	1.65	6.79
	p	n.s.	<0.05	n.s.	n.s.	<0.01	n.s.	<0.05	<0.05	<0.01	n.s.	<0.001
A-C	$\bar{x}$ diff.	0.12	0.11	-0.02	-0.01	0.39	6.45	-2.64	-0.95	-4.93	-0.65	-19.4
	SD diff.	0.47	0.27	0.35	0.48	0.35	4.44	4.03	1.74	6.30	1.07	78.8
	SE diff.	0.14	0.08	0.11	0.14	0.11	1.34	1.22	0.53	1.90	0.32	23.8
	t	0.84	1.34	-0.17	-0.06	3.67	4.83	-2.17	-1.81	-2.60	-2.01	-0.82
	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0.01	<0.001	n.s.	n.s.	<0.05	n.s.	n.s.
B-C	$\bar{x}$	0.07	0.42	-0.15	-0.37	0.92	11.64	-12.27	-3.01	-10.18	-1.99	-177.1
	SD diff.	0.96	0.38	0.72	0.89	0.40	6.07	10.96	2.30	8.63	2.60	92.1
	SE diff.	0.29	0.11	0.22	0.27	0.12	1.83	3.30	0.69	2.60	0.79	27.8
	t	0.25	3.69	-0.71	-1.39	7.57	6.36	-3.72	4.34	-3.91	-2.54	-6.37
	p	n.s.	<0.01	n.s.	n.s.	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	<0.01	<0.05	<0.001

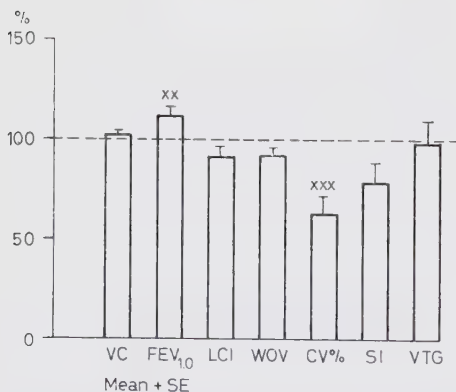


Fig. 5. The same parameters as in figure 4 after inhalation of salbutamol.

significance of $p < 0.001$. Notice that the change in SI, although great, was not significant and even if CV% showed a smaller mean change than SI, it was significant ($p < 0.01$).

Figure 5 shows the same variables after inhalation of salbutamol. Only FEV₁ and CV% showed a significant change compared to the initial values and when compared with the values during bronchospasm all variables but TLC, FRC and residual volume (RV) showed significant changes (table III).

Discussion

In normal subjects most airway closure occurs below 20% of VC [Burger and Macklem, 1968] and larger not ventilated volumes exist in the supine than in the sitting position [Don *et al.*, 1971].

Increased CV has been described in asymptomatic asthma [MacCarthy and Milic-Emili, 1973] and histamin-induced bronchoconstriction [Benson *et al.*, 1975].

The influence on CV by provoked asthma is contradictory [Dirksen *et al.*, 1974a]. However, it seems probable that closed-off regions should occur in asthma even if they are scattered throughout the lungs in such a way that the mechanisms creating the CV phenomenon might be influenced in any direction.

If airways are closed during tidal volume (V_T) breathing, gas would be trapped behind the closed airways. Maximal inhalations increase transpulmonary pressure and ventilate closed-off basal regions [Milic-Emili *et al.*, 1966] and might also open up air spaces behind airways, closed by contraction or secretion, throughout the lungs. The volume of air thus liberated, the VTG, is always possible to measure [Lilja *et al.*, 1976]. If the airways do not open at TLC due to intense bronchospasm or insufficient transpulmonary pressure, the VTG may be underestimated and the true value only possible to obtain with body plethysmography [Bedell *et al.*, 1956]. However, the reproducibility of the measured VTG was very good in the present study which is not always the case with plethysmographic determinations.

Table I shows that in most subjects where subjective asthma was not provoked at lower allergen concentrations, VTG still

revealed an increase, sometimes without a change in other variables. The pronounced upward sloping of the alveolar plateaus in figure 2 seems to be bound to bronchial asthma and may be pathognomonic for bronchospasm.

CV% has been considered sensitive for detecting small airways disease in asthma. Seven out of the 11 subjects in this study showed an abnormal CV% before provocation. SI disclosed only 3 subjects as abnormal and changed inconsistently during bronchospasm. Four other subjects were disclosed as abnormal with either LCI or WOV. Only 1 subject was abnormal according to FEV₁.

In all 11 subjects VTG increased during provocation and decreased after salbutamol. This pattern was less consistent for CV% but if expressed in percent of control value, a significant increase occurred during provocation ($p < 0.01$), and a highly significant decrease after salbutamol inhalation ($p < 0.001$) was registered. FEV₁ decreased during provocation and increased after salbutamol in 8 subjects. The relative value of the different tests for disclosing bronchospasm is shown in figure 4.

Colldahl and Lundin [1952] considered nitrogen washout sensitive for disclosing asthma but in this study it did not prove to be superior to CV%. VTG, spirometric tests and CV% behaved differently in different patients. A possible explanation for this is that asthma is a disease involving large and small airways to varying degree in different patients, types of asthma [Mildon *et al.*, 1974] and probably in relation to the severity and duration of disease. Salbutamol reversed abnormality in most spirometric parameters and caused a significant increase in FEV₁ as compared to the control values.

CV% surprisingly improved even more. The increase in FEV₁ indicates that salbutamol dilated larger airways [Mildon *et al.*, 1974]. It is still unclear whether the more significant increase of CV% should indicate that this variable is not only influenced by small airways disease which some earlier studies indicate [Dirksen *et al.*, 1974b].

A moderate broncho-obstruction in small airways should cause uneven gas distribution and more pronounced completely closed airways with creation of trapped gas, which with increasing disease might even become impossible to mobilize with maximal breaths. The rebreathing curves reveal that probably there exists a major part of VTG which is rapidly cleared by a VC manoeuvre while another part is badly ventilated even at maximal breaths showing up as a very sloping N₂ concentration curve during expiration. This indicates that VTG might be underestimated with the rebreathing method. When trapped gas exists in emphysema it seems to be parted in two compartments, one which rapidly gives off N₂ during maximal breaths and one compartment which does not at all. The latter compartment, also in asthma, can only be quantified by body plethysmography [Bedell *et al.*, 1956].

Changes in VTG for detecting bronchospasm seems to have certain advantages over commonly used methods. It does not imply a forced exhalation which may provoke bronchospasm. It seems to be more specific and sensitive than forced expiratory tests and ordinary nitrogen washout tests. Hence asthma can be detected with less risk for dangerous reactions to the allergen. The main disadvantage in relation to the FEV₁ test is that somewhat more costly and complicated instruments are used.

References

- Arborelius, M., jr.; Dirksen, H.; Lilja, B., and Lindell, S. E.: Wash-out volume (WOV) as a measure of ventilatory efficiency. *Scand. J. resp. Dis.*, suppl. 85, pp. 243–244 (1974).
- Bedell, G. N.; Marshall, R.; DuBois, A. B., and Comroe, J. H., jr.: Plethysmographic determination of the volume of gas trapped in the lungs. *J. clin. Invest.* 35: 664–670 (1956).
- Benson, M. K.; Newberg, L. A., and Jones, J. G.: Nitrogen and bolus closing volumes: differences after histamine-induced bronchoconstriction. *J. appl. Physiol.* 38: 1088–1091 (1975).
- Bouhuys, A.; Hagstam, K.-E., and Lundin, G.: Efficiency of pulmonary ventilation during rest and light exercise. *Acta physiol. scand.* 35: 289–304 (1956).
- Buist, A. S. and Ross, B. B.: Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. *Am. Rev. resp. Dis.* 108: 1078–1087 (1973).
- Burger, E. J. and Macklem, P. T.: Airway closure: demonstration by breathing 100% O₂ at low lung volume and by N₂ washout. *J. appl. Physiol.* 25: 139–149 (1968).
- Colldahl, H. and Lundin, G.: Ventilatory studies of the lungs in asthma. Nitrogen elimination efficiency of lungs during oxygen breathing in patients with asthma bronchiale. Method for objective registering of even mild asthmatic breathing examined in provocation tests. *Acta allerg.* 5: 37–51 (1952).
- Dirksen, H.; Bülow, K.; Arborelius, M., jr., and Lilja, B.: Closing volume, spirometry and nitrogen wash-out in provoked asthma treated with salbutamol. *Scand. J. resp. Dis.*, suppl. 85, pp. 251–253 (1974a).
- Dirksen, H.; Arborelius, M., jr., and Lilja, B.: Nitrogen and ¹³³xenon closing volumes in healthy non-smokers. *Scand. J. resp. Dis.*, suppl. 85, pp. 233–242 (1974b).
- Don, H. F.; Craig, D. B.; Wahba, W. M., and Couture, J. G.: The measurement of gas trapped in the lungs at functional residual capacity and the effects of posture. *Anesthesiology* 35: 582–590 (1971).
- Georg, J.: The nitrogen clearance of the lungs. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 7: 308–319 (1955).
- Heckscher, T.; Bass, H.; Oriol, A.; Rose, B.; An-

- thonisen, N. R., and Bates, D. V.: Regional lung function in patients with bronchial asthma. *J. clin. Invest.* 47: 1063-1070 (1968).
- Lichtneckert, S.: Volume of gas trapped in the lungs analyzed by nitrogen elimination during oxygen breathing. *Acta Univ. lund., Sectio II*, 8 (1967).
- Lilja, B.; Arborelius, M., jr.; Janzon, L.; Länsimies, E., and Lindell, S. E.: The volume of trapped gas, closing volume and pulmonary gas exchange in smokers and non-smokers aged 60. *Scand. J. resp. Dis., suppl.* 95, pp. 48-59 (1976).
- McCarthy, D. S. and Milic-Emili, J.: Closing volume in asymptomatic asthma. *Am. Rev. resp. Dis.* 107: 559-570 (1973).
- Mildon, A.; Leroux, M.; Hutcheon, M., and Zamel, N.: The site of airways obstruction in exercise-induced asthma. *Am. Rev. resp. Dis.* 110: 409-414 (1974).
- Milic-Emili, J.; Henderson, J. A. M.; Dolovich, M. B.; Trop, D., and Kaneko, K.: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. appl. Physiol.* 21: 749-759 (1966).

Received: July 5, 1977

Accepted: September 3, 1977

Per Christensson,
Department of Infectious Diseases,
University Hospital, MAS, Malmö (Sweden)

Salbutamol Inhalation in Chronic Asthma

Bronchiale: Dose Aerosol vs Jet Nebulizer*

Per Christensson, M.D., F.C.C.P.; Måns Arborelius, Jr., M.D.; and
Bo Lilja, M.D.

The effect of inhalation of 5 mg of salbutamol by a jet nebulizer and 0.3 mg from a metered aerosol was compared in 20 patients with chronic asthma. Half the patients, randomly selected, received one treatment method on day one and the other on day two. A battery of lung function tests suitable for detecting large and small airways obstruction showed only insignificantly more pro-

nounced bronchodilatation after the use of the jet nebulizer. Neither was a better dilation of small airways with this method obvious. It is concluded that the higher dose by jet-nebulizer is only clinically motivated when the patients cannot perform the deep inhalations and breathholding necessary for efficient use of the dose aerosol.

Several studies have shown inhaled β_2 -stimulant drugs to be effective bronchodilators.¹⁻⁶ Inhalation of salbutamol from a jet nebulizer is often used in the clinic and considered superior to inhalation from a pressurized aerosol, but there is little experimental evidence for this opinion. In addition, it is also pertinent to know if there is a difference in effect between these two methods of administration upon small airways as opposed to large airways. This study was designed to compare the effect on small and large airways of a β_2 -stimulant administered by a jet nebulizer or pressurized aerosol in doses recommended for each of them. We have also tested whether selection of the material according to reversibility of the disease influences the results.

MATERIAL

Twenty patients were selected from the clinic of Infectious Diseases, in-patients and out-patients, eight men and 12 women. These were patients with chronic asthma bronchiale (duration 1 to 40 years, mean 16.7), with a history of response to a β_2 -stimulant administered by aerosol, who consented to take part in the investigation after the nature of the experiment had been explained to them. No other primary selection was made. The patients had no remaining clinical signs of acute respiratory tract infection and were in remission from acute exacerbation. Their mean age was 52.3 (range 22 to 68 years, height, 171.0 cm (SD $\pm$ 11.8) and weight, 71.1 kg (SD $\pm$ 15.7)). Most of them, however, even when in optimal state, had pronounced abnormality in lung function as judged from spirometric tests (Table 1). Their FEV₁ ranged from 107 percent predicted down to 22 percent predicted. All patients, except one, were taking long-term corticosteroids. Their basal medication was not changed but oral or inhaled β_2 -stimulants or theophylline were not used in the morning before the test.

*From the Departments of Infectious Diseases and Clinical Physiology, Malmö General Hospital, Malmö, Sweden. Manuscript received January 11; revision accepted April 28. Reprint requests: Dr. Christensson, Ojeshlageregatan 1, S-216 19 Malmö, Sweden

METHODS

The subjects were studied on two separate days. The 20 subjects were randomly divided into two groups of ten (groups 1 and 2). The subjects had not taken any bronchodilator drug for at least eight hours before the investigation started. All experiments began at 8 AM to 9 AM following a light breakfast.

On day one, the following tests were done in the sitting position: multiple and single breath nitrogen washout, volume of trapped gas (VTG), closing volume (CV), static vital capacity (VC) and forced vital capacity (FVC) and related spirometric measurements such as forced expired volume in one second (FEV₁) and maximal voluntary ventilation (MVV).

For nitrogen washout and VTG-measurement the apparatus and methods described by Lilja et al⁷ were used. The subject was instructed to breathe quietly. At the FRC position, a change in valve position caused the subject to begin to breathe oxygen. The nitrogen concentration in the exhaled gas was followed continuously with a nitrogen meter. When the end expiratory nitrogen was 2 percent after breathing ordinary tidal volume breaths at FRC-level, the subject was told to make a maximal inhalation and to hold his breath.

A second valve position change was made causing the subject to rebreath into an empty bag previously washed with oxygen. Four to six maximal breaths commonly brought the nitrogen concentration to a plateau. The VTG was then calculated with the following equation:

$$VTG = \frac{TLC \times FN_2ER - FRC \times 0.02}{0.80}$$

where FN₂ER is the nitrogen concentration in the bag-lung system at the end of the rebreathing period.⁷

The same nitrogen washout yielded data for FRC, multiple breath nitrogen washout volume (WOV)^{8,9} and the lung clearance index (LCI = WOVI/FRC). The WOVI increases both due to high FRC and due to uneven gas distribution,⁹ while LCI is more specific for uneven gas distribution.¹⁰

Slope index (SI) was measured by the nitrogen method¹¹ and calculated as described by Buist and Ross.¹² The VC and FVC and related spirometric variables were obtained with a high fidelity spirometer.

Table 1—Lung Function Measurements Before and Change After Salbutamol Inhalation From Metered Aerosol

	VC (L)	TLC (L)	FRC (L)	RV (L)	MVV (L/min)	FEV ₁ (L)	FEV% (L)	FIV ₁ (L)	LCI	WVOV (L)	SI	VTG (ml)	VTG/TLC (%)
Basal mean value	3.53	6.06	3.51	2.53	84	2.12	60.0	3.08	12.5	43.2	5.7	290	4.9
SD	1.14	1.84	1.35	1.23	31	0.81	12.2	1.07	3.3	17.6	5.5	126	2.1
% predicted													
mean value	84	98	115	129	62	66	78	81	158	166	342	337	351
SD	16.5	14.6	26.6	39.7	19.0	20.4	15.2	17.2	41.6	66.9	348.7	121.7	146.3
Change													
mean value diff	0.41	0.32	-0.12	-0.09	25	0.42	4.6	0.37	-1.2	-5.9	-1.3	-68	-1.3
SD diff	0.36	0.81	0.77	0.88	16	0.27	5.3	0.27	1.8	5.3	2.2	71	1.1
p	<0.001	NS	NS	NS	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	<0.05	<0.001	<0.001

The subjects in group 1 then inhaled 0.3 mg salbutamol (Ventoline) from a metered aerosol (three puffs of 100µg each). The subjects in group 2 inhaled 5 mg salbutamol in 4 to 5 ml 0.1 percent NaCl in water from a jet nebulizer during a 10 to 15 minute period. These doses have been used for years in our clinical work. Five minutes later, all the tests mentioned above except MVV were repeated. On the second day of investigation, the same test schedule was followed but the groups changed inhalation modes. All measurements before and after treatment with the metered aerosol were statistically analyzed as a single data pool, as were those obtained before and after the use of the nebulizer. Differences between the groups and the influence of time on the disease symptoms were thus minimized. Current statistical methods were used.¹³

RESULTS

Table 1 provides data from the tests performed before and after inhalation of salbutamol from the metered aerosol. Table 2 presents data from the tests made before and after inhalation of salbutamol from the nebulizer. A comparison of the basal values in Table 1 with those in Table 2 shows that there were only very small differences in the average lung function on the two experimental days. In fact, only three subjects showed a variation greater than 15 percent in FEV₁.¹⁴ Table 3 shows an analysis of the most pertinent variables in the seven subjects fulfilling all criteria for being perfectly suitable for pharmacologic tests of bronchodilatory drugs.

Metered Aerosol

After inhalation of salbutamol from the metered

aerosol, VC, MVV, FEV₁, FEV %, forced inspiratory volume in one second (FIV₁), LCI, WOV, SI, and VTG improved significantly (Table 1). Although TLC rose and FRC and RV diminished, these changes were not statistically significant.

Jet Nebulizer

After inhalation of salbutamol from the nebulizer, VC, MVV, FEV₁, FEV %, FIV₁, LCI, WOV, SI, and VTG improved significantly (Table 2). The FRC and RV decreased significantly while TLC did not change. Some factors which showed pronounced changes are presented graphically in Figure 1.

Comparison Between the Administration Modes

Neither of the two modes of salbutamol administration proved to be significantly ($p < 0.05$) superior to the other. However, there was a small trend for most values to improve more after nebulizer use than after the metered aerosol.

DISCUSSION

The use of intermittent positive pressure breathing in combination with a jet nebulizer for treatment of moderate asthma with bronchodilators is not advantageous compared to inhalation from a jet nebulizer alone.³ Thus, we used a simple jet nebulizer which is currently used in Sweden.

There are many difficulties in evaluating the ef-

Table 2—The Same Variables as in Table 1 Before and Change After Salbutamol Inhalation From Jet Nebulizer

	VC (L)	TLC (L)	FRC (L)	RV (L)	MVV (L/min)	FEV ₁ (L)	FEV% (L)	FIV ₁ (L)	LCI	WVOV (L)	SI	VTG (ml)	VTG/TLC (%)
Basal mean value	3.48	6.07	3.58	2.58	82	2.07	59.1	3.04	13.1	45.8	6.6	289	4.9
SD	1.10	1.74	1.20	0.93	31	0.77	11.5	1.02	4.3	20.0	8.4	148	2.1
Change													
mean value diff	0.51	0.21	-0.28	-0.29	31	0.60	8.0	0.44	-2.3	-10.9	-2.6	-72	-1.2
SD diff	0.38	0.52	0.39	0.50	15	0.32	6.3	0.31	2.7	9.4	4.3	111	1.9
p	<0.001	NS	<0.01	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	<0.05	<0.01	<0.01

Table 3—Values in Seven Selected Subjects Before and Change After Inhalation of Salbutamol From Metered Aerosol and From Jet Nebulizer (N-7)

		FEV ₁	VC	RV	LCI	VTG
Dose aerosol						
Basal mean value		1.57	3.13	3.30	14.1	347
SD		0.57	1.09	1.76	3.3	91
Change mean value	diff	0.55	0.49	-0.59	-0.37	-92
SD diff		0.27	0.34	1.09	2.00	95
p		<0.0025	<0.005	NS	NS	<0.025
Jet nebulizer						
Basal mean value		1.67	3.18	2.94	15.2	385
SD		0.61	1.08	1.38	3.2	193
Change mean value	diff	0.67	0.65	-0.29	-2.39	-123
SD diff		0.26	0.31	0.49	1.81	129
p		<0.001	<0.0025	NS	<0.01	<0.025

fect of a bronchodilator drug. The natural variability of asthma and the variability of patient response from day to day are considerable.¹⁵ Shenfield and Paterson¹⁴ stated that investigations should be made only on patients with a stable basal lung function having a FEV₁ of 70 percent or less of predicted normal, and who are known to be capable of re-

sponding to a bronchodilator administered as an aerosol by improving their FEV₁ by at least 20 percent. Even though such selected patients are good for pharmacologic investigations, it is uncertain whether they are to be preferred for evaluating clinical effects of therapy. Trends in the results may be exaggerated if only the best responders are used.

An analysis of our material showed that several patients with a FEV₁ greater than 70 percent predicted had a good reversibility, and the response of the others did not appear to be related to the degree of impaired lung function. Seven of our subjects fulfilled all criteria of reversibility as cited above. A selected analysis of the most pertinent variables (Table 3) revealed that the difference between the modes of administration changed little and was not statistically significant. Hence, a harder selection of the material would probably not have influenced the conclusions. Furthermore, the results would not have been applicable on unselected clinical material.

All the patients improved subjectively after having inhaled the β_2 -stimulant in either way, however.

The FEV₁ rose markedly in the two groups, somewhat more after the jet nebulizer than after the metered aerosol indicating dilation of large airways.¹⁶ The VC rose in a similar way, but not more than FEV₁, indicating no specific dilation of small airways with either mode of administration.¹⁷

The VTG, sensitive to changes in small airways,¹⁸ showed a significant improvement (a decrease) after both forms of administration. The difference between VTG after the dose aerosol as opposed to after the jet nebulizer was not statistically significant. This indicates that no specific small airways dilation occurred after the jet nebulizer. The VTG, as measured with our method, has an error of a single determination of 12 ml,¹⁹ but it showed great variability and range in the present experiments. It increased in five patients after the metered aerosol and in four after the nebulizer, whereof two were the same. The VTG does not seem to render as clear-cut results in these patients having a chronic severe asthma as in those with a slight form of disease.¹⁹ The changes in VTG showed poor relation to those in FEV₁ ($r = 0.26$) or VC ($r = 0.44$).

It is possible that in asthmatic patients with severe bronchospasm and occlusion, only a fraction of VTG can be mobilized by maximal breaths.

This could explain the variable changes in VTG in these patients with chronic bronchospasm, secretions, and structural changes in contrast to the constant decrease and normalization of the VTG found in patients with acutely provoked bronchospasm.¹⁹

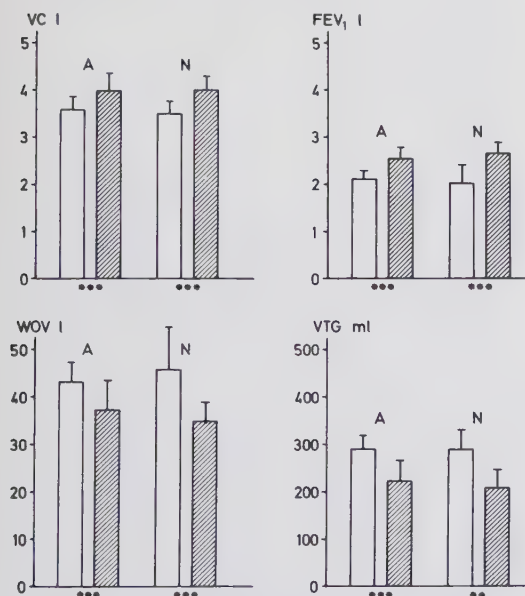


FIGURE 1. Values obtained from metered aerosol group (A) before and following drug inhalation are presented by pair of bars to left and corresponding values from nebulizer group (N) by pair of bars to right for each factor. Values following drug administration are represented by filled bars.

Gas distribution (LCI-WOV) was highly abnormal in most of our patients and improved to about the same degree after both inhalation modes (Table 1-3 and Fig 1).

The advantage of the nebulizer treatment was remarkably slight, especially when considering that the dose was more than ten times higher than that of the dose aerosol. Thus, in these patients, the higher plasma salbutamol levels obtained with the former²⁰ seemed rather unimportant.

These results are consistent with the investigation of Taylor et al²¹ of inhaled isoproterenol from a metered dose aerosol and from a jet nebulizer with intermittent positive pressure breathing in asthmatic children.²¹

We cannot exclude that the effect from the jet nebulizer was longer-lasting as we only measured the acute reaction. If there was a time-associated difference in the degree of bronchodilation in our two groups tested, it would have favored the jet nebulizer group as these observations were made five minutes after 10 to 15 minutes of inhalation of salbutamol while the observations in the dose aerosol group were made five minutes after three "puffs" in 1 to 2 minutes. And yet there was no significant difference between the groups.

It is easier to administer a dose aerosol to a patient with acute dyspnea, and a higher dose by a jet nebulizer does not seem to improve lung function significantly more. Therefore, a metered dose aerosol ought to be preferred in most cases.

Poor coordination in children, elderly patients, or very dyspneic patients may preclude the use of a metered aerosol, however.

In conclusion, salbutamol, in a high dose (5 mg) from a jet nebulizer, did not improve lung function significantly more than 0.3 mg from a metered dose aerosol. There was no indication that the nebulized aerosol could improve small airways function or gas distribution significantly more than the metered aerosol method. The results were the same whether analyzed for a subgroup of seven subjects fulfilling all criteria of being suitable for studies of bronchodilator drugs or the whole material of 20 patients having subjective improvement after salbutamol inhalation.

ACKNOWLEDGMENT: The writers thank the Swedish National Association against Heart and Lung Diseases and the Anna Jönsson Donation for support of this study.

REFERENCES

- 1 Choo-Kang YFJ, Simpson WT, Grant IWB. Controlled comparison of the bronchodilator effects of three beta-adrenergic stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma. *Br Med J* 1969; 2:287-89
- 2 Alliot RH, Lang BD, Rawson DRW, Leckie WJH.

Effects of salbutamol and isoprenaline/phenylephrine in reversible airways obstruction. *Br Med J* 1972; 1: 539-42

- 3 Webber BA, Shenfield GM, Paterson JW. A comparison of three different techniques for giving nebulized albuterol to asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:293-95
- 4 Simonsson BG, Stiksa J, Ström B. Double trial with increasing doses of salbutamol and terbutaline aerosols in patients with reversible airways obstruction. *Acta Med Scand* 1972; 192:371-76
- 5 Freedman BJ. Trial of a terbutaline aerosol in the treatment of asthma and a comparison of its effects with those of a salbutamol aerosol. *Br J Dis Chest* 1972; 66:222-29
- 6 Christensson P, Cimbritz H, Arborelius M Jr, Jungquist G. Effect of salbutamol with IPPB and physiotherapy for three days. *Scand J Respir Dis* 1977; 101(suppl): 109-12
- 7 Lilja B, Arborelius M Jr, Janzon L, Länsimies E, Lindell SE. The volume of trapped gas, closing volume and pulmonary gas exchange in smokers and non-smokers aged 60. *Scand J Respir Dis* 1976; 95(suppl):48-59
- 8 Georg J. The nitrogen clearance of the lungs. *Scand J Clin Lab Invest* 1955; 7:308-19
- 9 Arborelius M Jr, Dirksen H, Lilja B, Lindell SE. Wash-out volume (WOV) as a measure of ventilatory efficiency. *Scand J Respir Dis* 1974; 85(suppl):243-44
- 10 Bouhuys A, Hagstam KE, Lundin G. Efficiency of pulmonary ventilation during rest and light exercise. *Acta Physiol Scand* 1956; 35:289-304
- 11 Dirksen H, Arborelius M Jr, Lilja B. Nitrogen and ¹³³xenon closing volumes in healthy non-smokers. *Scand J Respir Dis* 1974; 85(suppl):233-42
- 12 Buist AS, Ross BB. Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1078-87
- 13 Bradford Hill A. Principles of medical statistics. London: The Lancet Ltd, 1971
- 14 Shenfield GM, Paterson JW. Clinical Assessment of bronchodilator drugs delivered by aerosol. *Thorax* 1973; 28:124-28
- 15 Hume KM, Gandevia B. Forced expiratory volume before and after isoprenaline. *Thorax* 1957; 12:276-78
- 16 Rubin AE, Bruderman I. Overdistention of lung due to peripheral airways obstruction. *Chest* 1973; 63:948-51
- 17 Larsson S, Svedmyr N. Bronchodilating effect and side effects of β_2 -adrenoceptor stimulants by different modes of administration (tablets, metered aerosol and combinations thereof): a study with salbutamol in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:861-69
- 18 Svenonius E, Lecerof H, Lilja B, Arborelius M Jr, Kautto R. The volume of trapped gas: a new and sensitive test for the detection of exercise-induced bronchospasm in children. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67:583-89
- 19 Bülow K, Arborelius M Jr, Christensson P, Lilja B. Changes in volume of trapped gas in the lungs during provoked asthma followed by β_2 -receptor stimulation. *Respiration* 1978; 36:19-27
- 20 Shenfield GM, Evans ME, Walker SR, Paterson JW. The fate of nebulized salbutamol (Albuterol) administered by intermittent positive pressure respiration to asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1975; 108:501-05
- 21 Taylor WF, Heimlich EM, Strick L, Busser RJ. Intermittent positive pressure breathing versus freon-unit nebulized isoproterenol in asthmatic children. *J Allergy* 1966; 38:257-63

IV

Changes of Volume of Trapped Gas after Bronchodilation in Subjects with Suspected Subclinical Emphysema

P. CHRISTENSSON, M. ARBORELIUS JR and R. KAUTTO-WIBERG

Departments of Infectious Diseases and Clinical Physiology, University of Lund, General Hospital, Malmö, Sweden.

Running Title: VTG and Risk of Emphysema

Key Words: Alpha₁-antitrypsin deficiency/Lung function/Obstructive lung disease/Pulmonary emphysema/Smokers/Volume of trapped gas.

Abstract: We studied the volume of trapped gas (VTG), using a nitrogen washout method, before and after bronchodilation in four groups with theoretically increasing risk of developing pulmonary emphysema:

1. non smoking healthy controls (PiMn), 2. non smoking subjects with an intermediate alpha₁-antitrypsin deficiency (PiMzn), 3. smoking subjects with normal concentration of alpha₁-antitrypsin (PiMs) and 4. smoking PiMZ subjects (PiMZs).

VTG was the only lung function variable that showed a significant difference between PiMzn and PiMn subjects but only after bronchodilation. Also some conventional lung function tests distinguished smokers from non smokers of both genotypes but VTG was the most sensitive test. VTG decreased after salbutamol inhalation in the control group but showed a consecutively larger increase with more risk factors of developing emphysema. An increase in VTG after bronchodilation may be a sign of alveolar abnormality preceding development of clinical lung emphysema.

Introduction

Recently we have developed a method of measuring the volume of non ventilated or very slowly ventilated regions in the lungs: the volume of trapped gas (VTG) (Bülow et al., 1978; Christensson et al., 1981a). VTG is increased in subclinical bronchial asthma (Bülow et al., 1978) and cystic fibrosis (Svenonius et al., 1980a).

VTG decreases in patients with asthma after inhalation of bronchodilators (Bülow et al., 1978; Christensson et al., 1981b) but not in patients with cystic fibrosis (Svenonius et al., 1980a).

In an earlier study (Larsson et al., 1977), smokers among clinically healthy subjects with intermediate α_1 -antitrypsin deficiency (PiMZ) had signs of pulmonary emphysema in the form of decreased maximal inspiratory transpulmonary pressure. Hence they might serve as a model for subclinical emphysema.

VTG is increased in patients with clinical, roentgenological and spirometric signs of pulmonary emphysema but, in contrast to in patients with bronchospasm, it increases after bronchodilation (not published observations: Arborelius-Christensson).

Both α_1 -antitrypsin deficiency and smoking cause pulmonary emphysema and the risk increases very much if both factors are combined. The above mentioned study (Larsson et al., 1977) has shown that emphysema might occur in partial α_1 -antitrypsin deficiency. If increase in VTG after bronchodilation is a sign of emphysema, this phenomenon should be more common and pronounced in groups of subjects having a higher risk of developing emphysema.

In the present study we investigated the increase in VTG after bronchodilation in groups with theoretically increasing risk of developing pulmonary emphysema. We also studied changes in VTG over one year.

Material

The patients consisted of four groups of men, age 49-50 years, consecutively selected from the Malmö health screening project.

A group of 10 non smokers with normal protease inhibitor genes (PiMn) served as healthy controls (risk group 1). A group of 9 non smokers with a partial α_1 -antitrypsin deficiency (PiMZn) were considered to have a slightly increased risk of developing emphysema (risk group 2). Smoking is well known to increase the risk of developing emphysema so a group of 9 smoking PiM subjects (PiMs) (risk group 3) was included in the study. A group

Table 1 - Anthropometric data, cigarette consumption and symptoms in the material.

	PiMn N=10	PiMZn N=9	PiMs N=9	PiMZs N=10
Body weight, kg	76 ± 13	72 ± 7	73 ± 7	76 ± 11
Height, cm	176 ± 8	174 ± 5	177 ± 7	175 ± 11
Daily cig. cons. (>25 years)	-	-	17 ± 11	23 ± 9
Cough with expectorate	0	0	1	2
Dyspnoea	0	0	1	1

of 10 smokers having both risk factors, smoking and a partial α_1 -antitrypsin deficiency (PiMZs), constituted the group of the highest risk of developing emphysema (risk group 4).

Anthropometric data and cigarette consumption or equivalent consumption (1 cig. = 1 gram of tobacco) in four subjects as pipe or cigars are given in Table I. None of the subjects had been exposed to dusts producing pulmonary disease.

One smoking PiM (20 cig/day) and two smoking PiMZ subjects (20 and 36 cig/day respectively) had cough with expectorate for more than three months a year during more than two years fulfilling the diagnostic criteria of chronic bronchitis according to the World Health Organisation definition (World Health Organisation, Technical Report Series No 214, Geneva, WHO, 1961).

One of the two smoking PiMZ subjects (36 cig/day) with cough mentioned above reported dyspnoea when walking on level and one smoking PiM subject (15 cig/day) without a history of cough did the same. None of the other subjects did report any symptoms consistent with chronic airway, lung or heart disease. All subjects gave informed consent to take part in the study.

Methods

Static and forced spirometry was done with a high fidelity spirometer. Closing volume (CV) was measured with a nitrogen method (Dirksen et al., 1974) and closing capacity (CC%) calculated by adding residual volume obtained through a multiple breath nitrogen washout method (Georg, 1955; Arborelius Jr et al., 1974). Maximal flow at 25% of vital capacity (V_{max25}) was calculated from the FEV-curve (Svenonius et al., 1980b).

VTG was measured at the end of a multiple breath nitrogen washout (Christensson et al., 1981a) down to 2% by measuring the amount of nitrogen that could be liberated by rebreathing into a plastic bag with five vital capacity breaths (Christensson et al., 1981a). VTG was expressed as air volume according to the equation:

$$VTG = \frac{TLC \times FN_2ER - FRC \times 0.02}{0.8}$$

where FN_2ER is the nitrogen concentration in the bag-lung system at the end of the rebreathing period.

All subjects (plus three who refused to take part in the latter study) were studied with all tests in 1978 and restudied approximately one year later with the exclusion of the CV-measurements. On the same occasion a

second study was done approximately 15 minutes after the inhalation of three puffs of salbutamol from a pressurized dose aerosol (0.3 mg).

Prediction formulas for spirometric values were obtained from the laboratory's own normal values from 200 individuals, for CC% from Dirksen et al. (1974) and those for VTG from Christensson et al. (1981a).

Data were expressed as mean $\pm$ SD in per cent of predicted normal values to reduce variation due to height, with the exception of $\dot{V}_{max25}$ and MMEF.

The genetic typing of PiMZ and PiM subjects was done by electrofocusing according to Jeppson and Franzén (1981).

Student's t-test for paired observations and between groups was applied. The reproducibility of VTG over one year was calculated as the error of a single determination according to Dahlberg (1974). Pathological values were defined as those outside 2 SD of the predicted normal mean value.

Results

Spirometry, N₂ washout volume and VTG measurements in the restudy one year after study n:o 1 did not show any statistical significant differences from the first study even if FEV₁ had decreased and VTG increased somewhat among smokers during the year passed. Therefore only results from study n:o 2 before and study n:o 3 after salbutamol inhalation are given in Table II. Results from the CC% measurements from the initial study are included in Table II.

The reproducibility of VTG over one year was for PiM subjects and PiMZ subjects 20 and 22 ml, respectively, for non smokers and 30 and 39 ml, respectively, for smokers.

None of the lung function variables distinguished between PiM and PiMZ subjects.

For most variables greater and more significant differences were found between smokers and non smokers than between PiMZ and PiM subjects.

As can be seen from Table II the CC%, VTG and WOV measurements yielded the most significant differences ($p < 0.01$ or $p < 0.001$) and differentiated smokers from non smokers better than FEV₁ and RV/TLC.

After inhalation of salbutamol VTG showed a small decrease in the control group but consecutively larger increases with more risk factors of emphysema (figure 1). The differences in VTG between the different groups increased after inhalation of salbutamol and became significant between PiMn - PiMzn subjects ($p < 0.05$). FEV% increased somewhat after inhalation of salbutamol and

Table 11 - Lung function values in non smoking (n) and smoking (s) subjects with normal protease inhibitory genes (PiM) and a partial deficiency (PiMZ) from study 1, 2 and 3 according to text. x=p<0.05, xx=p<0.01, xxx=p<0.001.

Study n:o		PiMn	PiMZn	PiMs	PiMZs	PiMn-PiMs	PiMZn-PiMZs	PiMn-PiMZn	PiMs-PiMZs
% pred.									
2	FEV ₁	103 ± 12	105 ± 11	91 ± 9	93 ± 17	x	NS	NS	NS
3	FEV ₁	105 ± 11	109 ± 11	94 ± 7	97 ± 14	x	NS	NS	NS
2	FEV%	105 ± 8	105 ± 7	96 ± 8	96 ± 12	x	NS	NS	NS
3	FEV%	108 ± 7	110 ± 3	99 ± 7	101 ± 10	x	x	NS	NS
2	RV/TLC%	98 ± 13	107 ± 17	113 ± 17	113 ± 16	x	NS	NS	NS
3	RV/TLC%	99 ± 16	97 ± 16	117 ± 17	115 ± 17	x	NS	NS	NS
1	CC%	102 ± 9	106 ± 11	119 ± 12	121 ± 11	xx	xx	NS	NS
2	W0V	91 ± 23	100 ± 27	132 ± 32	134 ± 37	xx	x	NS	NS
3	W0V	86 ± 32	106 ± 34	133 ± 33	148 ± 44	xx	x	NS	NS
2	VTG	93 ± 17	100 ± 9	187 ± 65	174 ± 57	xxx	xx	NS	NS
3	VTG	88 ± 17	105 ± 14	214 ± 68	229 ± 98	xxx	xxx	x	NS
1/s									
2	Vmax25	2.13 ± 0.52	2.29 ± 0.66	1.33 ± 0.40	1.49 ± 0.58	xx	x	NS	NS
3	Vmax25	2.51 ± 0.74	2.58 ± 0.46	1.52 ± 0.49	1.93 ± 1.10	xx	NS	NS	NS
2	MMEF	4.52 ± 1.23	5.31 ± 1.40	3.37 ± 1.07	3.45 ± 1.16	x	xx	NS	NS
3	MMEF	5.40 ± 1.38	5.83 ± 1.27	3.72 ± 1.07	4.11 ± 1.43	xx	x	NS	NS

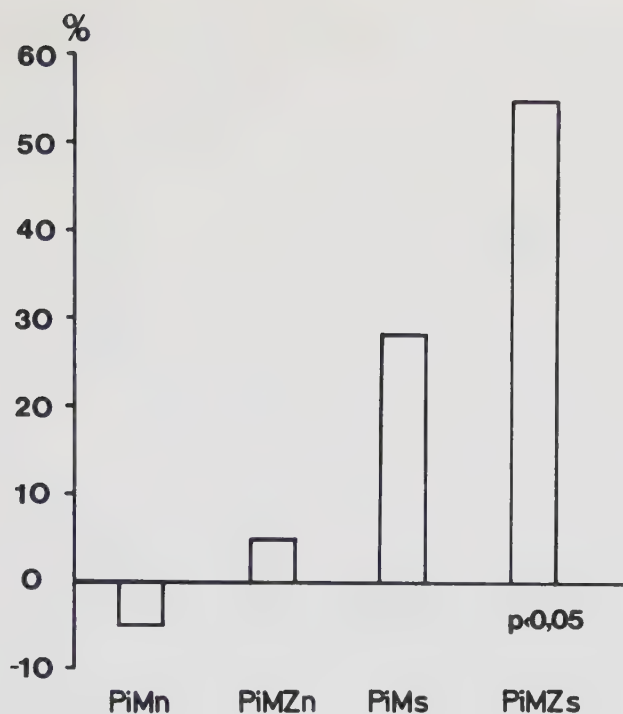


Figure 1. Change in VTG (% pred.) after inhalation of salbutamol. Only the change in group PiMZs was statistically significant ($p<0.05$).

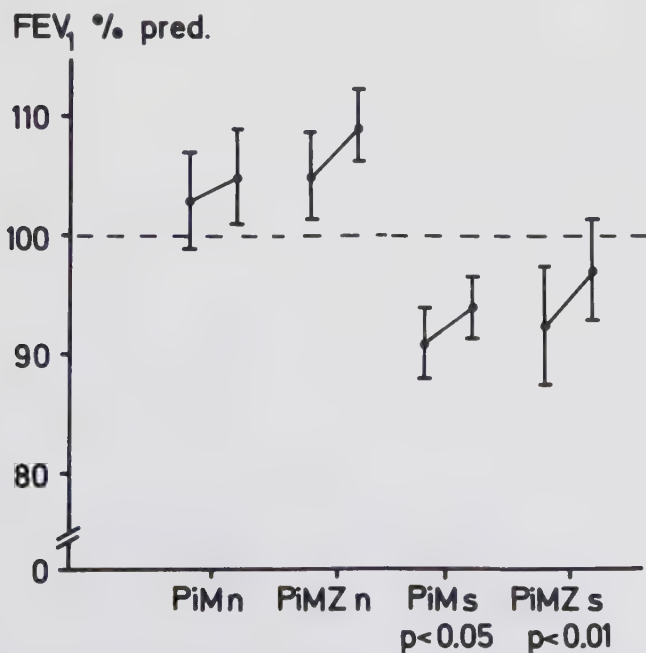


Figure 2. Basal value and change in FEV₁, as in figure 1, after inhalation of 0.3 mg salbutamol.

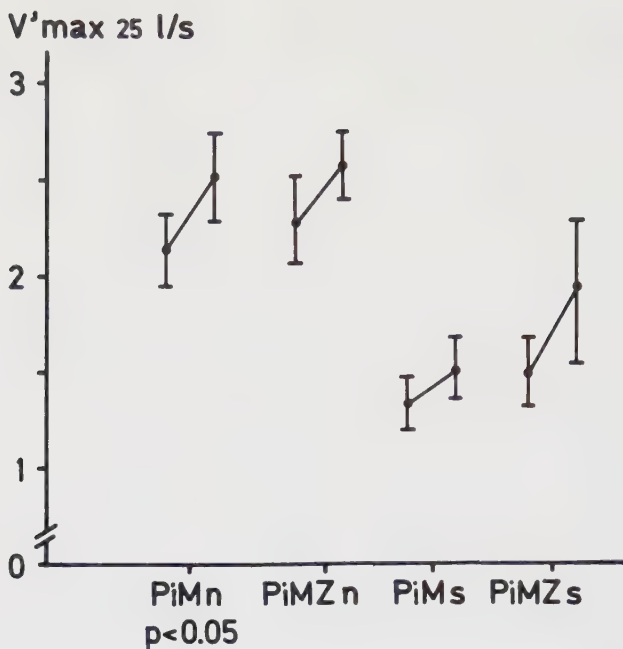


Figure 3. Basal value and change in $V_{\max 25}$, mean $\pm 1SD$, after inhalation of 0.3 mg salbutamol.

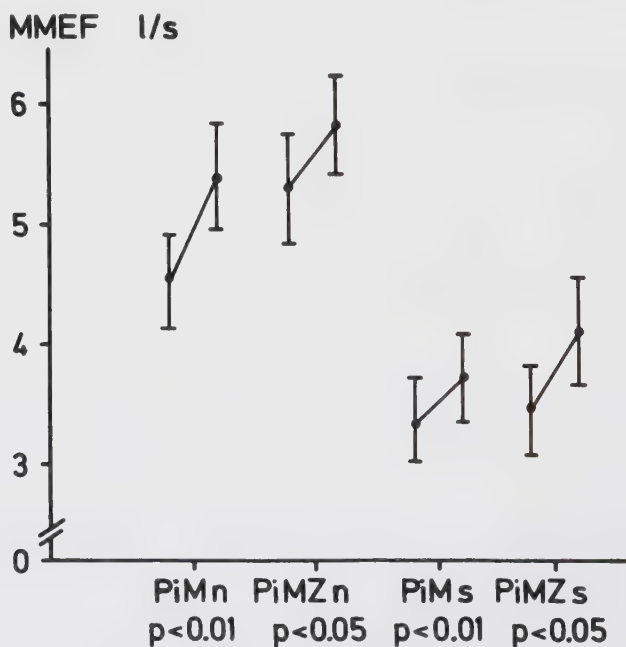


Figure 4. MMEF in the different groups, mean $\pm 1SD$, before (left) and after (right) salbutamol inhalation. The values before salbutamol were significantly different ($p < 0.05$) between PiMn and PiMs. The statistical significances of the changes after salbutamol are stated in the figure.

the difference between smoking and non smoking PiMZ subjects became significant ($p < 0.05$) which it already was for PiM subjects. FEV_1 , V_{max25} and MMEF (Table II and figure 2, 3, 4) increased in all groups after salbutamol inhalation. The significance of the changes is stated in the figures.

Discussion

The reproducibility of VTG over one year was larger than the short time reproducibility (8 ml) (Christensson et al., 1981a) but still rather good. Not any of the applied tests distinguished between PiMZ and PiM subjects with the exception of VTG after salbutamol (Table II) where non smoking PiMZ subjects had significantly larger VTG than non smoking PiM subjects. VTG showed a numerical difference between smoking PiMZ and PiM subjects although not significant due to a large standard deviation of the values in smokers.

Earlier authors (Ostrow and Cherniack, 1972) have found a difference in lung mechanics between PiM - PiMZ subjects or in RV/TLC and CC (Larsson et al., 1977). CC% or RV/TLC in this study could not confirm this finding. However, VTG after salbutamol as mentioned above was larger in PiMZn subjects than in PiMn subjects. Hence it seems to confirm the conclusion that the PiMZ abnormality might interfere with lung function in this age group. However, this interference is small compared to the damage caused by smoking as demonstrated by most lung function variables in table II.

After salbutamol the VTG values showed a sequentially larger increase in all groups of subjects but the normal controls (Table II). A decrease in VTG after salbutamol is regularly seen in subjects with provoked bronchospasm (Bülow et al., 1978). Hence it seems plausible that the abnormality that causes the high VTG in smokers and PiMZ subjects is different from that in asthmatics. An increase in VTG in asthmatics after salbutamol has earlier been found only in some subjects with chronic bronchial asthma and bronchitis with suspected emphysema (Christensson et al., 1981b). The release of a spastic component in the airways may facilitate evacuation of trapped gas in smokers and PiMZ subjects having a decreased transpulmonary pressure at maximal inhalation (Ostrow and Cherniack, 1972; Tattersall et al., 1979). This effect on bronchi must obviously be greater than the small decrease in transpulmonary pressure caused by bronchodilation (Michaels et al., 1979).

Bronchial obstruction from intraluminal phlegm in patients with cystic fibrosis is also connected with a large VTG (Svenonius et al., 1980a) but no change is seen after bronchodilation. After bronchodilation VTG thus decreases

in patients with bronchospasm but normal lung parenchyma (Bülow et al., 1978) and is unchanged in patients with cystic fibrosis, both diseases often characterized by intraluminal phlegm. Smokers may also have phlegm but also tend to have early emphysema. The increase in VTG found after bronchodilation in this study may thus be due to early emphysema.

It must be stressed that VTG, as measured by this method, may not represent all gas actually trapped in the lungs, only the part that can be evacuated by five vital capacity breaths. We have all reasons to believe that intense bronchospasm or a subnormal transpulmonary pressure at TLC may interfere with the liberation of gas during the VTG measurement. Hence bronchodilation, hypothetically, in both these situations may lead to an increase in VTG.

The possibility to identify smokers with early and hopefully still reversible lung pathology was considered very important by Buist (1980). In her work she found the single breath nitrogen test to be the most sensitive one for detecting abnormality in smokers disclosing up to 47% as abnormal. In the present study both CC% and VTG classified 57% of the smokers as abnormal.

We conclude that VTG in combination with bronchodilation makes it possible to distinguish between normal subjects and smokers with impending lung disease. This difference will be still more obvious between smokers and patients with bronchial asthma who commonly show a decrease in VTG although both groups may have the same increase in VTG before bronchodilation.

We found an almost linearly larger increase in VTG after bronchodilation with increasing number of risk factors of developing pulmonary emphysema. Unless some factor not yet identified influences VTG in subjects with partial α_1 -antitrypsin deficiency, these results seem to support the hypothesis that this deficiency predisposes to emphysema in both non smoking and smoking subjects and an increase in VTG after bronchodilation may be a very sensitive sign of subclinical emphysema. However, in lack of equally sensitive accepted methods for diagnosis of early emphysema the proof for the hypothesis must remain deductive.

Acknowledgement

The writers thank the Swedish National Association against Heart and Lung Diseases.

References

- ARBORELIUS JR, M.; DIRKSEN, H.; LILJA, B., and LINDELL, S-E.: Wash-out volume (WOV) as a measure of ventilatory efficiency. *Scand. J. Resp. Dis. Suppl.* 85: 243-244 (1974).
- BUIST, A.S.: The single-breath nitrogen test in the identification of the high-risk individual: epidemiologic evidence in smokers. In: Dosman, J.A. and Cotton, D.J. (eds). *Occupational pulmonary disease: Focus on grain dust and health* (Proceedings of a Symposium held on November 7-9, 1977 in Saskatoon, Canada), pp. 111-119 (1980).
- BÜLOW, K.; ARBORELIUS JR, M.; CHRISTENSSON, P. and LILJA, B.: Changes in volume of trapped gas in the lungs during provoked asthma followed by beta-2-receptor stimulation. *Respiration* 36: 19-27 (1978).
- CHRISTENSSON, P.; ARBORELIUS JR, M. and KAUTTO, R.: Volume of trapped gas in lungs of healthy humans. *J. Appl. Physiol.* 51(1): 172-175 (1981a).
- CHRISTENSSON, P.; ARBORELIUS JR, M. and LILJA, B.: Salbutamol inhalation in chronic asthma bronchiale: Dose aerosol vs jet nebulizer. *Chest* 79: 416-419 (1981b).
- DAHLBERG, G.: Statistical methods for medical and biological students, pp. 122-132 (Allen & Unwin, London 1974).
- DIRKSEN, H.; ARBORELIUS JR, M. and LILJA, B.: Nitrogen and ¹³³xenon closing volumes in healthy non-smokers. *Scand. J. Resp. Dis. Suppl.* 85: 233-242 (1974).
- GEORG, J.: The nitrogen clearance of the lungs. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 7: 308-319 (1955).
- JEPPESSON, J-O. and FRANZEN, B.: Typing of genetic variants of α_1 -antitrypsin by electrofocusing. *Clin. Chem.* 28: 219-225 (1981).
- LARSSON, C.; ERIKSSON, S. and DIRKSEN, H.: Smoking and intermediate α_1 -antitrypsin deficiency and lung function in middleaged men. *Br. Med. J.* 2: 922-925 (1977).
- MICHAELS, R.; SIGURDSON, M.; THURLBECK, S. and CHERNIACK, R.: Elastic recoil of the lung in cigarette smokers: the effect of nebulized bronchodilator and cessation of smoking. *Am. Rev. Respir. Dis.* 119: 707-716 (1979).
- OSTROW, D.N. and CHERNIACK, R.M.: The mechanical properties of the lungs in intermediate deficiency of α_1 -antitrypsin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 106: 377-383 (1972).
- SVENONIUS, E.; ARBORELIUS JR, M.; KAUTTO, R.; KORNFÄLT, R. and LINDBERG, T.: Lung function in cystic fibrosis. *Respiration* 40: 226-232 (1980a).

SVENONIUS, E.; KAUTTO, R. and ARBORELIUS JR, M.: Flow-volume measurements with a spirometer. Results from healthy children. Lung 157: 201-208 (1980b).
TATTERSALL, S.F.; PEREIRA, R.P.; HUNTER, D.; BLUNDELL, G. and PRIDE, N.B.: Lung distensibility and airway function in intermediate α_1 -antitrypsin deficiency (PiMZ). Thorax 34: 637-646 (1979).

